

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1135218A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194145.0

[43]公开日 1996年11月6日

[51]Int.Cl⁶

C07D401/10

[22]申请日 94.9.20

[30]优先权

[32]93.9.22 [33]GB[31]9319606.1

[32]93.12.31[33]GB[31]9326583.3

[86]国际申请 PCT/EP94/03129 94.9.20

[87]国际公布 WO95/08549 英 95.3.30

[85]进入国家阶段日期 96.5.14

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72]发明人 D·R·阿穆尔 B·埃文斯

G·M·P·吉布林 M·M·哈恩

T·哈伯德 X-Q·卢埃尔

D·米德尔米斯 A·内勒

N·A·佩格 M·V·维纳德

S·P·沃森

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 杨九昌

C07D211/56

权利要求书 8 页 说明书 84 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 哌啶类衍生物

[57]摘要

本发明涉及式(I)哌啶衍生物或其药学上适用的盐或其溶剂化物, 它们的制备方法以及它们在治疗由速激肽中介的疾病中的应用,

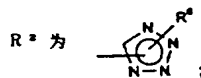
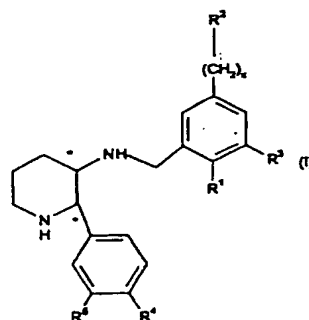
其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基; R^2 为上式,

R^3 为氢或卤原子; R^4 和 R^5 各自独立地代表氢或卤原子, 或代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基;

R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_m$ 环丙基、 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基、苯基、 $NR^7 R^8$ 、 $CH_2C(O)CF_3$ 或三氟甲基;

R^7 和 R^8 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基或酰基;

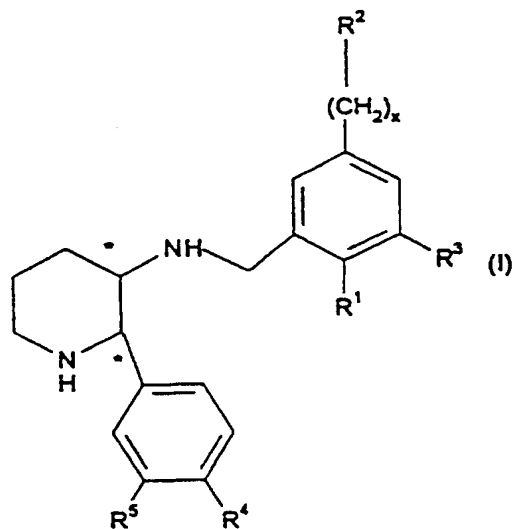
X 代表零或 1; n 代表零、1 或 2, m 代表零或 1。



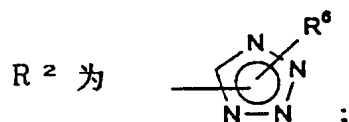
(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物,



其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基;



R^3 为氢或卤原子;

R^4 和 R^5 各自独立地代表氢或卤原子, 或代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基;

R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_m$ 环丙基、 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基、苯基、 $NR^7 R^8$ 、 $CH_2 C(O) CF_3$ 或三氟甲基;

R^7 和 R^8 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基或酰基;

X 代表零或 1;

n 代表零、1 或 2；

m 代表零或 1。

2. 权利要求 1 所述化合物，

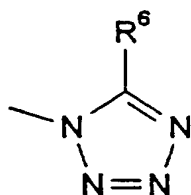
其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基、 R^2 为氢原子， R^3 为 C_{1-4} 烷基、环丙基或三氟甲基，

X 为零，并且

R^4 、 R^5 和 R^6 各自为氢原子。

3. 权利要求 1 或 2 所述化合物，其中 R^1 为甲氧基。

4. 权利要求 1 - 3 中任何一项所述的化合物，其中 R^2 为



5. 权利要求 1 - 4 中任何一项所述的化合物，其中 R^3 为氢。

6. 权利要求 1 - 5 中任何一项所述的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自为氢原子。

7. 权利要求 1 - 6 中任何一项所述的化合物，其中 R^6 为氢、 C_{1-4} 烷基或三氟甲基。

8. 权利要求 1 - 7 中任何一项所述的化合物，其中 X 为零。

9. (2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺或其药学上适用的盐或其溶剂化物或其药学上适用的盐或其溶剂化物。

10. [2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基哌啶-3S-基)-胺或其药学上适用的盐或其溶

剂化物。

1 1 . 权利要求 9 或 1 0 所述化合物为二盐酸盐形式。

1 2 . 权利要求 1 - 1 1 中任何一项所述化合物可用于治疗。

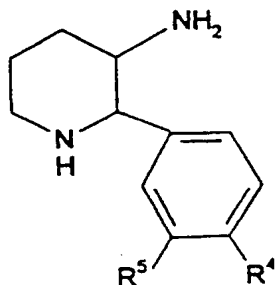
1 3 . 含有权利要求 1 - 1 1 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物以及药学上适用载体构成的药用组合物。

1 4 . 治疗哺乳动物中由速激肽（包括 P 物质和其他神经激肽）中介的疾病的方法，该方法包括服用有效剂量的权利要求 1 - 1 1 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物。

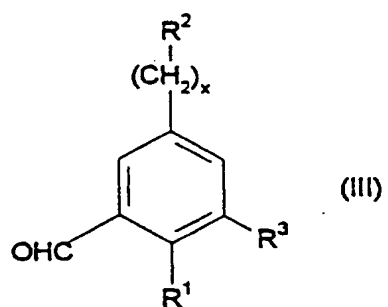
1 3 . 应用权利要求 1 - 1 1 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物制备药物，用于治疗由速激肽（包括 P 物质和其他神经激肽）中介的疾病。

1 6 . 制备权利要求 1 所述式（ I ）化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物的方法，该方法包括：

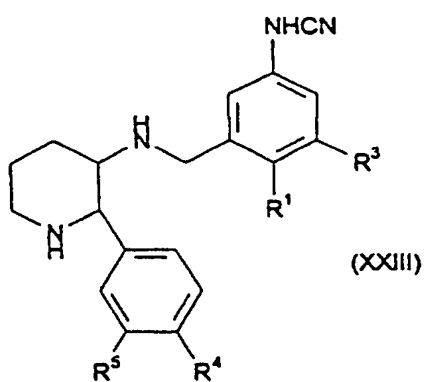
（ A ）使式（ II ）化合物与式（ III ）化合物反应，接着进行还原，



(II)

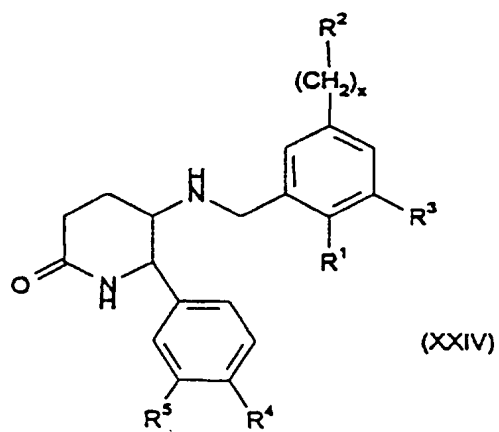


或者按照通法 (B)，其中 R^2 为前面定义的基团 (A)， x 为零， R^3 为 $-NH_2$ 的式 (I) 化合物可以按下法制备：使式 (XXIII) 化合物与氯化铵和叠氮化钠反应，



或者

(C) 还原式 (XXIV) 化合物



说明书

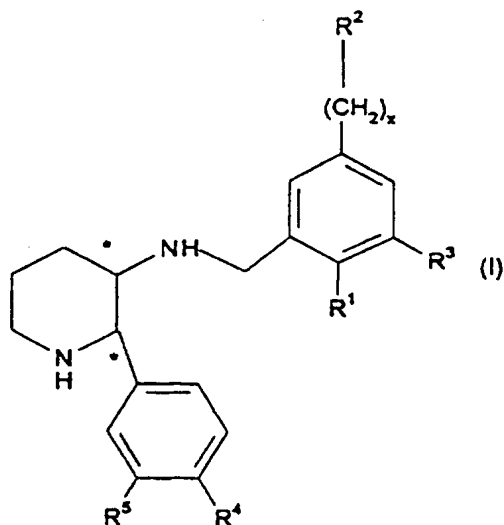
哌啶类衍生物

本发明涉及哌啶类衍生物、它们的制备方法、含有它们的药用组合物以及它们医学上的用途。

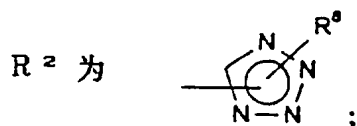
尤其是，本发明涉及一类新的化合物，它们是速激肽（包括 P 物质和神经激肽）有效的和特定的拮抗剂。

具有 P 物质拮抗剂活性的 3-氨基哌啶类衍生物已在例如 PCT 专利申请 WO-A-9109844 和 WO-A-9301170 中公开。

本发明提供了下述式 (I) 化合物及其药学上适用的盐和其溶剂化物，



其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基；



R^3 为氢或卤原子；

R^4 和 R^5 可以各自独立地代表氢或卤原子或 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基；

R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_m$ 环丙基、 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基、苯基、 $NR^7 R^8$ 、 $CH_2 C(O)CF_3$ 或三氟甲基；

R^7 和 R^8 可以独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基或酰基；

X 代表零或 1；

n 代表零、1 或 2；

m 代表零或 1。

通式 (I) 化合物的合适的药学上适用的盐包括与药学上合适的有机或无机酸形成的酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、烷基或芳基磺酸盐（如甲磺酸盐或对-甲苯磺酸盐）、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和马来酸盐。二盐酸盐是特别合适的。

虽然其他的酸（例如草酸）本身不是药学上可接受的，但是在式 (I) 化合物及其药学上适合的酸加成盐的制备中它们可以用作为中间体。

溶剂化物可以是例如水合物。

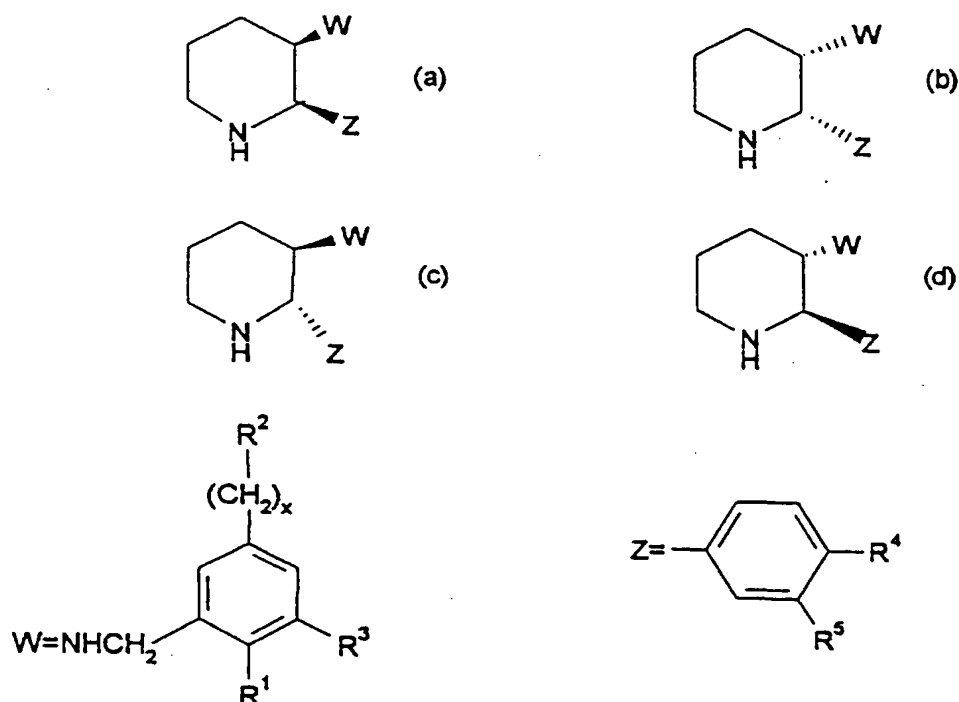
后面所指的本发明化合物包括式 (I) 化合物和其药学上适用的酸加成盐以及药学上适用的溶剂化物。

熟悉本技术领域的专业人员明白，式 (I) 化合物至少含有两个

手性中心（在式（I）化合物中以★表示），因此以两对光学异构体形式（即对映体）及其混合物（包括外消旋混合物）形式存在。

例如，式（I）化合物可以为顺式异构体（以图（a）和（b）表示），或者为反式异构体（以图（c）和（d）表示），或者为它们的混合物。

以图（a）～（d）表示的式（I）化合物所有的异构体以及它们的混合物（包括外消旋混合物）均包括在本发明的范围内。



优选式（I）化合物的顺式异构体（即以图（a）和（b）表示的）。尤其优选的是2S, 3S异构体（即以图（b）表示的）。

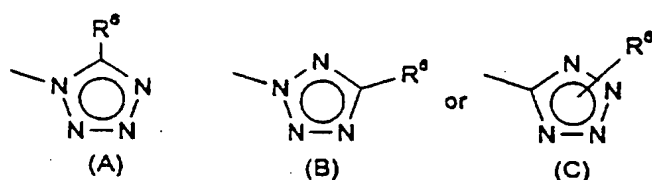
所述通式（I），C₁₋₄ 烷氧基可以是直链或支链的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基

或 2-甲基丙-2-氧基。C₁₋₄ 烷基可以是直链或支链的烷基，因此可以是例如甲基、乙基、丙基、丙-2-基、丁基、丁-2-基、2-甲基丙-1-基或 2-甲基丙-2-基。

所述通式 (I)，卤原子可以是氟、氯、溴或碘原子，如氟、氯或溴原子。

所述通式 (I)，合适的 R¹ 为甲氧基、乙氧基或丙-2-氧基。

所述通式 (I)，合适的 R² 为下式基团，



所述通式 (I)，当 R³ 代表卤原子时，该卤原子为氯是合适的，为氟更好。

所述通式 (I)，当 R⁴ 或 R⁵ 代表 C₁₋₄ 烷基时，该烷基为甲基是合适的，或者当 R⁴ 或 R⁵ 代表 C₁₋₄ 烷氧基时，该烷氧基为甲氧基是合适的。合适的 R⁴ 包括氢、甲基、甲氧基、氟或三氟甲基。合适的 R⁵ 包括氢、氟、氯或溴。R⁴ 和 R⁵ 两者均为氢或者氟是合适的，或者 R⁴ 和 R⁵ 中之一为甲基，另一个为卤素（如氟或溴原子）也是合适的。

所述通式 (I)，当 R⁶ 为 NR⁷ R⁸ 基团时，该 NR⁷ R⁸ 基团为 NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)（例如 NH 甲基）、NH 酰基（即 NHC(O) 甲基）或 N(C₁₋₄ 烷基)₂（例如 N(甲基)₂ 或 N(乙基)₂）是合适的。

所述通式 (I)，当 R⁶ 为 C₁₋₄ 烷基时，该烷基为甲基、乙基或丙基是合适的。

所述通式 (I)，当 R^6 为 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基时，该 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基为 $-S(O)_n$ 甲基 (例如 $-S-$ 甲基或 SO_2 甲基) 是合适的。

所述通式 (I)，当 R^2 为上面定义的基团 (A) 时， R^6 为氢原子或 C_{1-4} 烷基 (例如甲基、乙基或丙基)、 $(CH_2)_m$ 环丙基 (其中 m 为零)、 $S(O)_n C_{1-4}$ 烷基 (例如 $-S(O)_n$ 甲基，如 $-S-$ 甲基或 $-SO_2$ 甲基)、苯基、 $NR^7 R^8$ (例如 NH_2)、 $NH(C_{1-4}$ 烷基 (例如 NH 甲基)、 NH 酰基 (即 $NHC(O)$ 甲基) 或 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (例如 $N(甲基)_2$ 或 $N(乙基)_2$)、 $CH_2 C(O)CF_3$ 或三氟甲基是合适的。

所述通式 (I)，当 R^2 为上面定义的基团 (B) 时， R^6 为氢是合适的。当 R^2 为上面定义的基团 (C) 时， R^6 为 C_{1-4} 烷基 (例如甲基或乙基) 或 $(CH_2)_m$ 环丙基 (其中 m 为 1) 是合适的。

所述通式 (I)，当 R^2 为上面定义的基团 (A) 时， X 为零或 1 是合适的。当 R^2 为上面定义的基团 (B) 时， X 为零或 1 是合适的。当 R^2 为上面定义的基团 (C) 时， X 为零是合适的。

R^1 为甲氧基优选。

R^2 为上面定义的基团 (A) 优选。

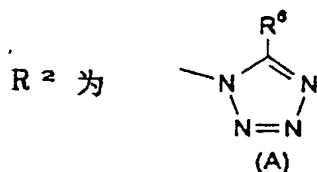
R^3 为氢原子优选。

R^4 和 R^5 为氢原子优选。

R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基 (例如甲基) 或三氟甲基优选。

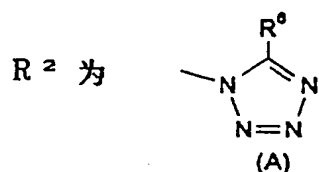
X 为零优选。

优选的一类式 (I) 化合物是下述化合物，
其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基，



这里 R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、环丙基或三氟甲基， X 为零， R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢原子。

另一类优选的式 (I) 化合物是下述化合物，
其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基，



这里 R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、环丙基、 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基（这里 n 为零）或三氟甲基， X 为零， R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢原子。

再一类优选的式 (I) 化合物是下述化合物，
其中 R^1 为甲氧基，

R^2 为上面定义的基团 (A)，

X 为零，

R^3 、 R^4 和 R^5 为氢原子，

R^6 为氢原子或甲基或三氟甲基。

本发明具体的化合物包括

2-甲氧基-[5-(5-丙基-四唑-1-基)-苄基]-
(顺式-2-苯基-哌啶-3-基)-胺；

[5 - (5 - 乙基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] -
(顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

(2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - (顺式 - 2 - 苯基
- 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

[2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] -
(顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基]
- (顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

[5 - (5 - 环丙基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] -
(顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

2 - 甲氧基 - [5 - (5 - 甲基磺酰基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基]
- (顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ; 以及它们的 2S, 3S 对映
体和药学上适用的盐及溶剂化物。

本发明其它的化合物包括 :

顺式 - (2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - (2 - 对甲
苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

顺式 - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) -
苄基] - [2 - 对甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基] - 胺 ;

顺式 - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基]
- (2 - 对甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 溴苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - (2 - 甲氧基
- 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - 胺 ;

顺式 - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基]
- [2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 溴 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] -

[2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 氟 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - (2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 氟 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3 - 氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - 2 - (4 - 氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (甲基四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺 ;

顺式 - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - [2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - 胺 ;

顺式 - (2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - [2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - 胺 ; 尤其是它们的 2S, 3S 对映体, 以及

[2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 苯基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - (2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基) - 胺 ;

[2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基亚胺基 - 4,5 - 二氢 - 四唑 - 1

-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

N-(1-(4-甲氧基-3-[(2S-苯基-哌啶-3S-基氨基)-甲基]-苄基)-1H-四唑-5-基)-乙酰胺;

[5-(5-二甲氨基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

[5-(5-二乙氨基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

1,1,1-三氟-3-(1-(4-甲氧基-3-[(2S-苯基-哌啶-3S-基氨基)-甲基]-苄基)-1H-四唑-5-基)-丙-2-酮;

[5-(5-甲基磺酰基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

[3-氟-2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

[2S-(4-氟-苄基)-哌啶-3S-基]-[2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-胺;

(2S, 3S)-[2-(4-氟苄基)-哌啶-3-基]-(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-胺;

[5-(5-氨基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺;

(2-乙氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基哌啶-3-基)胺;

(2-异丙氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基哌啶-3-基)-胺;以及它们的药学上适用的盐和溶剂化物。

本发明优选的化合物是：

(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺；和

[2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺；以及它们的药学上适用的盐，尤其是二盐酸盐和溶剂化物。

人们明白，化学化合物可以按不同的方式和不同的命名习惯进行命名。例如“(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐”还可以命名为

“[(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基-哌啶-3-基)-胺[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺二盐酸盐”或“(2-甲氧基-5-四唑-1-基苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐”。“(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(顺式-2-苯基-哌啶-3-基)-胺”还可以命名为“顺式-(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(2-苯基-哌啶-3-基)-胺”。化合物可以命名为“…-3-哌啶胺”或“…哌啶-3-基胺”。所有的命名同样均是正确的。符号R, S可以在方括号内(例如[2S]或者不用方括号)。

在体外和体内试验中，本发明化合物是速激肽(包括P物质和其他神经肽)的拮抗剂，因此可用于治疗由速激肽(包括P物质和神经肽)中介的疾病。

根据体外试验，本发明化合物可从U-373 MG 人星形细胞瘤细胞细胞膜的NK₁受体中替代[3H]-P物质(SP)的能力，表明本发明化合物具有结合NK₁-受体亲和力。制备U-373 MG 膜(每试管25-35 μg 蛋白)，并与[3H]-SP(0.6~0.8nM)于20℃孵育

40分钟。在保持 $1\ \mu\text{M}$ (+) CP-99,994存在下, 明确表明有非特异性的结合。

还可用于下述体外试验方法, 根据化合物从中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞膜表达的重组人NK₁受体中替代 [3H]-P物质 (SP) 的能力测定结合NK₁受体亲和力。制备CHO膜 (每试管3~5 μg 蛋白), 并与 [3H]-SP (0.6~0.8 nM) 于20℃孵育40分钟。在保持 $1\ \mu\text{M}$ (+) CP-99,994存在下, 明确表明有非特异性的结合。

根据例如本发明化合物抑制白鼬因放射线引起的呕吐的能力, 表明本发明化合物具有抗呕吐的作用。在该呕吐模型中, 在全身照射 (2 Grey=200 拉德) 后约20分钟出现恶心呕吐。在照射之后立即给予试验化合物 (例如i.p., p.o., i.v., s.c.), 通过与合适的对照进行比较, 测定试验化合物抑制呕吐的作用。

抗呕吐作用还可以用其他的催吐剂例如顺铂和吐根来表明。另外, 可以在照射之前或在用催吐剂处理之前, 例如在照射之前1.5、3或6小时之前给予本发明试验化合物。

在以上试验中表明, 在0.03~3 mg/kg (s.c.) 剂量下, 本发明化合物具有抑制放射性引起的呕吐作用。

本发明化合物是有效的和特定的NK₁拮抗剂。此外, 本发明化合物具有良好的口服生物利用度, 并且具有有益的持续作用。

本发明化合物可用作止痛药, 尤其是它们可用于治疗外伤疼痛如手术后疼痛; 外伤撕脱疼痛如肱丛疼痛; 慢性疼痛如关节疼痛 (例如出现在骨、风湿样病或牛皮癣患者关节炎的疼痛; 神经病患者的疼痛如节状疱疹后神经痛、三叉神经痛、部分的或肋间的神经痛; 纤维肌痛、灼性神经痛、外周神经病、糖尿病患者神经病、化学治疗引起的神经病、与AIDS有关的神经病、枕部神经痛、膝状弯曲神经痛、

舌咽神经痛、反射交感神经营养障碍、幼觉肢疼痛；不同形式的头疼如偏头痛、急性或慢性的紧张头痛、颞下颌疼痛、上颌骨窦疼痛、一束头痛；牙痛、癌病疼痛；内脏的疼痛；胃肠道疼痛；神经捕集疼痛；运动损伤疼痛；痛经；月经疼痛；脑膜炎；蛛网膜炎；肌与骨骼的疼痛；下背部疼痛如脊柱狭窄；脱垂盘；坐骨神经痛；咽峡炎；关节变强硬的脊椎炎；痛风；烧伤；伤疤疼痛；痒病以及丘脑疼痛如中风后的丘脑疼痛。

本发明化合物还可以用作为抗炎剂，尤其是可用于治疗哮喘、流行性感、慢性支气管炎和类风湿关节炎；胃肠道炎症如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、肠炎症、非甾族化合物类抗炎药物引起的损伤；皮肤炎症如疱疹和湿疹；膀胱的炎症如膀胱炎和尿道（即泌尿系统）失禁；以及眼和牙的炎症。

本发明化合物还可以用于治疗过敏性疾病，尤其是皮肤的过敏性疾病如荨麻疹以及气道的过敏性疾病如鼻炎。

本发明化合物也可以用于治疗CNS 疾病，尤其是精神病如精神分裂症、躁狂或痴呆；识别疾病如阿尔茨海默氏疾病；焦虑；与AIDS有关的痴呆；糖尿病患者神经病；多发性硬化；抑郁症；帕金森氏病以及滥用药物或物质的依赖疾病；本发明化合物还可以作为肌肉松弛剂和解痉药。

本发明化合物还可以用于治疗呕吐即恶心、干呕和呕吐。呕吐包括急性呕吐、延缓的或迟来的呕吐及超前的呕吐。本发明化合物可用于治疗不管什么原因所引起的呕吐。例如由下述原因引起的呕吐：如癌化学治疗剂例如烷基化剂（如环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀和苯丁酸氮芥）；胞毒抗体例如放线菌素D、阿霉素、丝裂霉素-C和博来霉素；抗代谢物剂例如阿糖胞苷、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶；长春

花碱类例如依托泊甙、长春碱和长春新碱；以及其他药物例如顺铂、达卡巴嗪、丙卡巴肼和羟基脲；及它们的合并用药；放射线病症；放射治疗例如胸或腹部的照射（如在癌的治疗中）；中毒；例如由代谢失调或感染如胃炎引起的毒素或当细菌或病毒的胃肠道感染释放出的毒素；妊娠；前庭障碍例如运动疾病、眩晕、头晕和梅尼埃尔氏病；手术后疾病；胃肠道梗阻；降低了的胃肠道的能动性；内脏疼痛例如心肌梗塞或腹膜炎；偏头痛；增高的颅内压；降低的颅内压（例如高空病）；麻醉性镇痛剂如吗啡；胃-食管反流疾病、胃酸过多症、过份放纵食物或饮水、acid Stomach、Sour stomach、从涎反酸/反胃心口灼热例如发作的心口灼热、夜发的心口灼热和膳食引起的心口灼热和消化不良。

本发明化合物还可用于治疗胃肠道疾病如过敏性肠综合症；皮肤疾病如牛皮癣、瘙痒和晒斑；血管痉挛性疾病如绞痛、脉管性头痛和Reynaud氏病；大脑局部缺血如蛛网膜下出血后大脑痉挛；纤维组织形成和胶原蛋白疾病如硬皮病和嗜酸性吸虫病；与免疫力增强或抑制有关的疾病如全身性红斑狼疮和风湿病如肌风湿病；以及咳嗽。

因此，本发明的式 I 化合物或其药学上适用的盐或其溶剂合物可用于治疗，尤其是用作为人用药物。

另一方面，本发明还提供了应用式（I）化合物或其药学上适用的盐或其溶剂合物制备用于治疗由速激肽（包括 P 物质和其他神经激肽）中介疾病的药物。

再一方面，本发明还提供了治疗哺乳动物（包括人），尤其是由速激肽（包括 P 物质和其他神经激肽）中介疾病的方法，该方法包括服用有效剂量的式（I）化合物或其药学上适用的盐。

人们明白，所述治疗是指预防和已有症状的减轻。式（I）化合

物可以作为原料药给予，但是最好是将有效成分作为药用制剂给予。

因此，本发明提供了含有至少 1 个式 (I) 化合物或其药学上适用的盐并通过常用的方法进行配制的药用组合物。所述组合物最好为适用于医药应用，尤其适合人用药的形式，它们可以按常用的方法，应用一种或多种药学上适用的载体或赋形剂进行配制。

可以将式 (I) 化合物配制成口服剂型、口腔含化剂、非经胃肠道剂型、局部给药剂型（包括眼用或鼻用剂型）、延效剂型或直肠给药剂型或适用于吸入或吹入的剂型（通过口或鼻）。

对于口服给药，药用组合物可以是例如片剂或胶囊剂，它们是按常用的方法用药学上适用的赋形剂如粘合剂（例如预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙）；润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅）；崩解剂（例如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠）；或湿润剂（例如硫酸月桂酯钠）制得。片剂可以用本技术领域已知的方法进行包衣。口服液体制剂可以为例如溶液剂、糖浆剂或混悬液剂，或者它们为干燥的产品，在使用前与水或其他合适的载体进行配制。所述液体制剂可以按常用的方法用药学上适用的添加剂如混悬剂（例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪）；乳化剂（例如卵磷脂或阿拉伯树胶）；非水载体（例如杏仁油、油状酯、乙醇或精制植物油）；以及防腐剂（例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯，或山梨酸）制得。如果需要，所述制剂还可以含有缓冲盐、矫味剂、着色剂和甜味剂。

口服给药制剂适合配制成控制有效成分释放的剂型。

对于口腔含化剂，所述组合物可以按常用方法配制成片剂或锭剂。

本发明化合物可以配制成非经胃肠道给药的单次快速静脉注射剂或持续的输注液。注射剂可以与加入的防腐剂一起配制成单次剂量形

式，例如装在安瓿中或装在多次剂量容器中。所述组合物可以是以油为载体或水为载体的混悬液剂、溶液剂或乳剂，并且可以含有配制剂如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。另外，有效成分可以为粉末状，在使用前与合适的载体（如无热原的无菌水）进行配制。

本发明化合物可以配制成局部给药的软膏剂、霜剂、凝胶剂、洗剂、阴道栓剂、气溶胶或滴剂（例如滴眼剂、滴耳剂或滴鼻剂）。软膏剂和霜剂例如可以用水或油状基质以及合适的增稠剂和/或胶凝剂制得。眼用软膏剂可以按无菌的方式用无菌成分制得。

洗剂可以用水或油状基质进行配制，并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、混悬剂、增稠剂或着色剂。滴剂可以用水或非水基质进行配制，通常还含有一种或多种分散剂、稳定剂、增溶剂或混悬剂。它们还可以含有防腐剂。

本发明化合物还可以配制成直肠给药组合物如栓剂或保留灌肠剂，它们可以含有例如常用的栓剂基质例如可可脂或其他的甘油酯。

本发明化合物还可以配制成长效型制剂。所述长效制剂可以通过植入（例如皮下或肌内植入）或通过肌内注射给药。因此，例如本发明化合物可以与合适聚合的或疏水的材料（例如与适用的油配制成乳剂）或离子交换树脂一起配制，或作为难溶的衍生物（例如作为难溶的盐）。

作为鼻内给药，本发明组合物可以配制成溶液剂，通过合适的计量装置或单位剂量装置给药，或者本发明化合物与合适的载体配制成粉剂混合物，用合适的供给装置给药。

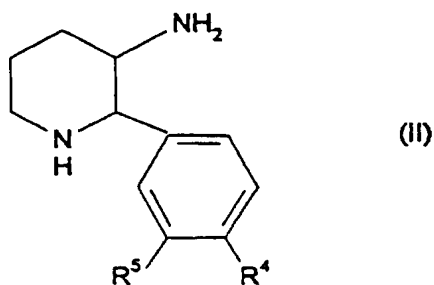
根据给药的方法，所述组合物可以含有0.1% 以上，例如0.1~99%有效成分。本发明化合物的建议剂量为每天0.05mg/kg体重~约400 mg/kg体重，例如每天0.05mg/kg体重到5 mg/kg体重。人们

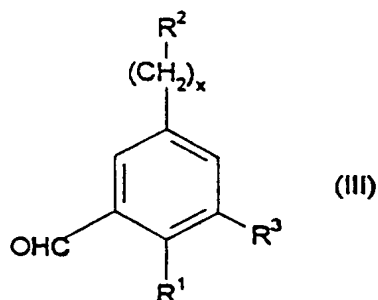
明白，需要进行常规剂量的改变，这取决于患者的年龄和病况，并且最终的精确剂量要由主治医生或主治兽医决定。所用剂量也取决于给药的途径和所选择的具体化合物。

如果需要，式（I）化合物可以与一种或多种治疗药物一起给药，并且可以按常用的方法经任一常用的途径给药。熟悉本技术领域的专业人员容易知道合适的剂量。例如，式（I）化合物可以与全身抗炎药皮质类固醇（例如甲泼尼龙或地塞米松），或与5HT₃拮抗剂（例如枢复宁、格雷西隆或甲氧氯普胺）合并给药。作为速激肽（包括P物质和其他神经激肽）的拮抗剂，例如式（I）化合物也可以与拟交感神经剂（例如麻黄碱、假麻黄碱和羟甲唑啉）合并给药。可以将对NK₁受体具有特效的拮抗剂，例如式（I）化合物，与NH₂受体特效拮抗剂合并用药。

式（I）化合物及其盐和溶剂化物可以由下面所述通法进行制备。在下面的叙述中，除非另有说明，否则基团R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和X的定义同上述式（I）化合物。

按照第一个通法（A），式（I）化合物可以由式（II）化合物与式（III）化合物反应制备，





生成中间体亚胺，如果需要，可以将其分离出来，接着用合适的金属还原剂例如金属氢化物（如氢化甲硼烷、氢化铝烷），或金属氢化物复合物（如氢化铝锂或硼氢化钠），或有机金属复合物（如甲硼烷甲基硫化物）、9-硼杂双环壬烷（9-BBN）、三乙基甲硅烷、三乙酰氧基氢化钠、氰基硼氢化钠等进行还原。另外，可以应用催化氢化，例如用铂催化剂于合适的溶剂（如乙醇）中进行催化氢化。

在合适的溶剂如醇（例如甲醇）、芳香族烃（例如苯、甲苯或二甲苯）或氯代烃（例如二氯甲烷或二氯乙烷）中，于环境温度～反应混合物的回流温度下，缩合反应可以容易地进行。该缩合反应最好在催化量的合适的酸性缩合剂（如对-甲苯磺酸或乙酸）和/或脱水剂（如分子筛）存在下进行，或者所述缩合反应在迪安-斯达克条件下进行。

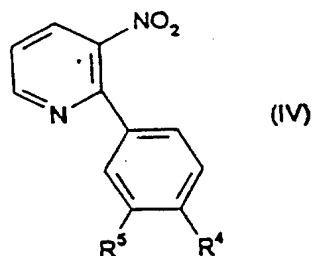
在合适的溶剂如乙腈、二甲基甲酰胺、苯、氯代烃（例如二氯甲烷或二氯乙烷）、醚（例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷）以及醇（例如乙醇）中，于0℃～反应混合物的回流温度下，还原步骤可以容易地进行。

如果上述缩合反应在氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下进行，那么方法（A）可以以一步法进行，而无需分离中间体亚胺。

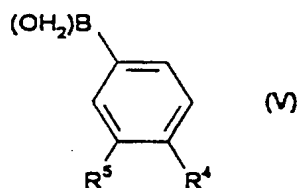
因此在该情况下无需进行另外的还原反应。

在进行方法 (A) 时, 如果 R^2 为前面定义的基团 (C), 那么 R^6 最好为 C_{1-4} 烷基。

式 (II) 化合物可以按下法制备: 在合适的还原条件下, 例如催化氢化 (如应用铂催化剂例如氧化铂 (IV)), 于合适的溶剂 (如乙醇) 中, 最好在浓盐酸存在下, 还原式 (IV) 化合物,



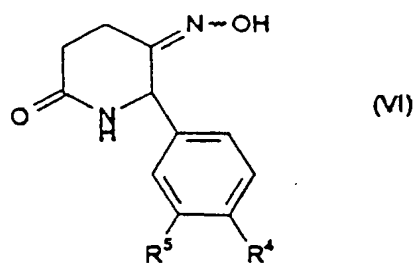
式 (IV) 化合物可以由 2-氯-3-硝基吡啶与式 (V) 化合物在钯 (O) 催化剂 (如四 (三苯基膦) 钯 (O)) 存在下反应制得。该反应适合在溶剂如醚 (例如二甲氧基乙烷) 存在下, 于升高的温度下, 并且最好在碱 (例如碳酸钠) 存在下进行,



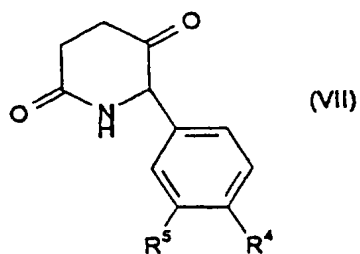
式 (V) 化合物可以由相应的溴代化合物于格利雅条件下进行反应, 接着与三异丙基硼酸酯反应制得。

另外, 式 (II) 化合物可以按下法制备: 在合适的还原条件下 (如用金属氢化物复合物, 例如硼氢化钠) 下, 于氯化钨 (IV) 存在

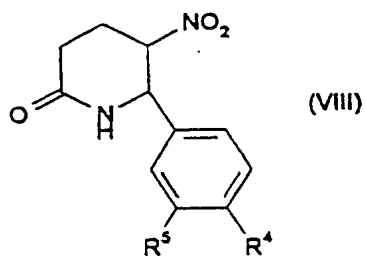
下，在合适的溶剂如四氢呋喃中，还原式 (VI) 化合物，



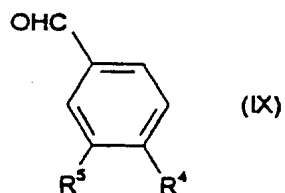
式 (VI) 化合物可以由式 (VII) 化合物与盐酸羟胺于吡啶存在下反应制得，



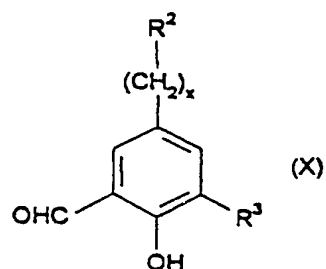
式 (VII) 化合物可以由式 (VIII) 化合物与臭氧于叔丁醇钾存在下，在合适的溶剂如二氯甲烷与甲醇的混合液中反应制得，



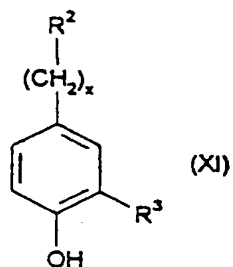
式 (VIII) 化合物可以由式 (IX) 化合物与 4-硝基丁酸甲酯和乙酸铵于合适的溶剂如醇 (例如乙醇) 中，在升高的温度下反应制得，



式 (III) 化合物可以由式 (X) 化合物与 C_{1-4} 烷基化剂如 C_{1-4} 烷基碘于碱如碳酸钾存在下反应制得,



式 (X) 化合物可以由式 (XI) 化合物与六亚甲基四胺于三氟乙酸存在下, 在升高的温度下反应制得,

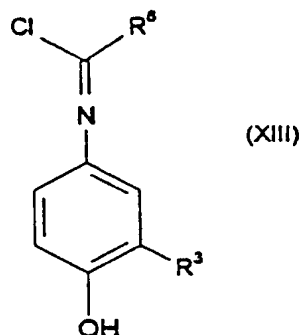


其中 R^2 为上面定义的基团 (A), X 为零的式 (XI) 化合物可以按下法制备: 使合适的对-羟基苯胺或其受保护的衍生物与式 (XII) 化合物 (其中 R^9 为甲基或乙基) (例如原乙酸三乙酯) 于乙酸中反应, 接着与叠氮化钠于升高的温度下反应, 并且如果需要, 进行脱保

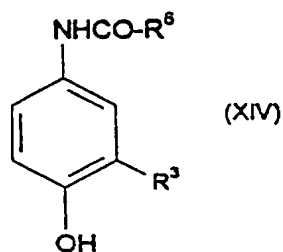
护,



其中 R^2 为上面定义的基团 (A), X 为零的式 (XI) 化合物还可以按下法制备: 使式 (XIII) 化合物或其受保护的衍生物与叠氮化钠于乙酸中, 在升高的温度下反应, 接着如果需要, 进行脱保护,



式 (XII) 化合物可以由式 (XIV) 化合物或其受保护的衍生物与以树脂为载体的三苯膦于四氯化碳中, 在升高的温度下反应制得,

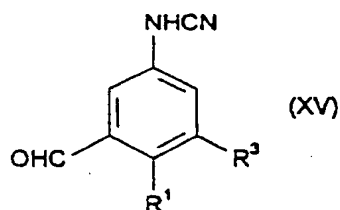


式 (XIV) 化合物可以由合适的对-羟基苯胺或其受保护的衍生物与合适的酰氯或酐 (即 $R^6 - COCl$ 或 $R^6 - CO \cdot O \cdot CO - R^6$), 例如三氟乙酸酐或环丙烷碳酰氯反应制备。

其中 R^2 为上面定义的基团 (A), X 为零的式 (XI) 化合物或

其受保护的衍生物可以用另一方法制备：使式 (XIV) 化合物或其受保护的衍生物与酸酐（如三氟乙酸酐或三氟甲烷磺酸酐）和叠氮化钠于乙腈中反应。

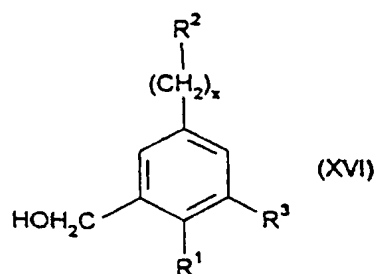
其中 R^2 为上面定义的基团 (A)，X 为零， R^3 为 $-NH_2$ 的式 (III) 化合物可以用另一方法制备：使式 (XV) 化合物或其受保护的衍生物与氯化铵和叠氮化钠于升高的温度下，在合适的溶剂如二甲基甲酰胺中反应，接着如果需要，脱去保护



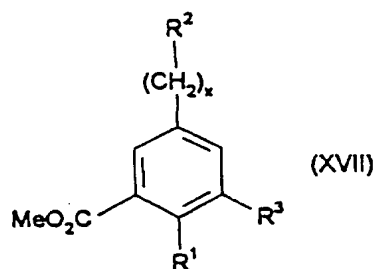
式 (XV) 化合物可以按下法制备：使其中 R^2 为上面定义的 (A) 基团，X 为零和 R^3 为氢的式 (III) 化合物或其受保护的衍生物与正丁基锂于合适的溶剂如四氢呋喃中反应。

应用常用的方法，例如烷基化、酰化或氧化，可以将其中 R^3 代表某一基团的式 (III) 化合物或其受保护的衍生物转变成其中 R^3 代表不同基团的另一式 (III) 化合物或其受保护的衍生物。

另外，式 (III) 化合物还可以由式 (XVI) 化合物用合适的氧化剂如二氧化锰，在合适的溶剂如醚（例如四氢呋喃）中，于升高的温度下经氧化制备。



式 (XVI) 化合物可以由式 (XVII) 化合物用合适的还原剂如金属氢化物复合物, 例如硼氢化锂, 在合适的溶剂如醚, 例如四氢呋喃, 或醇例如乙醇, 或其混合液中经还原制备,

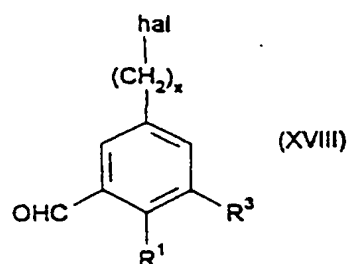


其中 R^2 为上面定义的基团 (A), X 为零的式 (XVII) 化合物可以按下述方法制备: 使相应的 2-烷氧基-5-氨基苯甲酸甲酯与上面定义的式 (XII) 化合物, 例如原甲酸三乙酯, 和叠氮化钠于冰乙酸和二甲基甲酰胺中, 在升高的温度下反应。

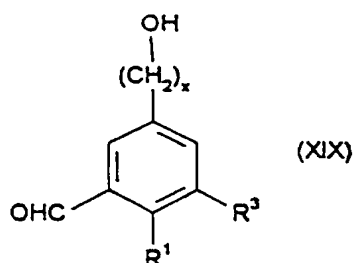
合适的 2-烷氧基-5-氨基苯甲酸甲酯或者是已知的, 或者可以按照制备已知化合物的已知方法, 例如由 Bergman 等 [Can. J. Chem. (1973), 51, 162-70] 所述的方法制备。

其中 R^2 为上面定义的基团 (A) 或 (B), X 为 1 的式 (III) 化合物可以按下述方法制备: 使式 (XVIII) 化合物 (其中 hal 为卤素, 例如溴或氯原子) 与四唑于碱 (如三乙胺或碳酸钾) 存在下, 在

合适的溶剂（例如二氯甲烷或二甲基甲酰胺）中反应，



其中 X 为 1 的式 (XVIII) 化合物可以由式 (XIX) 化合物或其受保护的衍生物与四卤化碳（例如四溴化碳）于三苯膦存在下，在合适的溶剂（如醚）中反应，接着如果需要，进行脱保护，

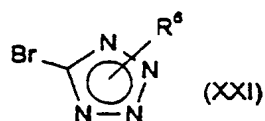
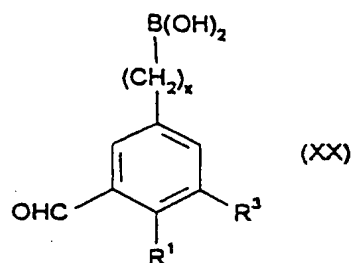


式 (XIX) 化合物可以在保护与 R¹ 相邻的醛基之后通过还原相应的醛制备。

其中 R² 为基团 (B)，X 为零的式 (XII) 化合物可以按下述方法制备：使合适的 1-氟-4-硝基苯与 1H-四唑于合适的溶剂中，在升高的温度下反应，接着用催化氢化还原硝基，再用亚硝酸将得到的氨基官能团转变成醇基官能团。

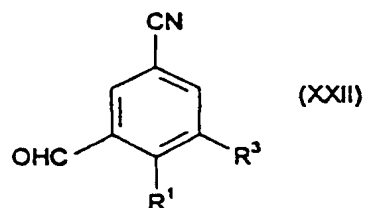
其中 R² 为上面定义的基团 (C) 的式 (III) 化合物可以按下述方法制备：使式 (XX) 化合物与式 (XXI) 化合物在钨 (O) 催化剂如四(三苯膦)钨 (O) 存在下，于合适的溶剂如醚（例如二甲

氧基乙烷)中, 在升高的温度下反应,



式 (XX) 化合物可以按照制备上述式 (V) 化合物类似的方法制备。

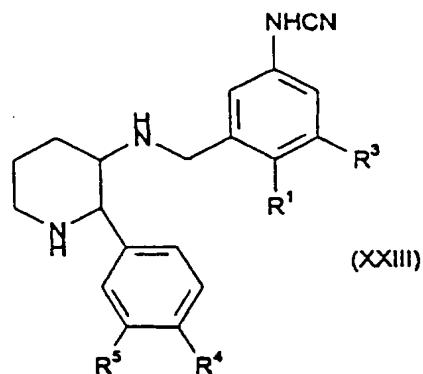
另外, 其中 R^2 为上面定义的基团 (C), X 为零和 R^6 为氢的式 (III) 化合物还可以按下述方法制备: 使式 (XXII) 化合物或其受保护的衍生物与叠氮化三丁基锡于升高的温度下反应, 接着如果需要, 进行脱保护,



式 (XXII) 化合物可以由合适的对羟基苯腈与六亚甲基四胺按上述由式 (XI) 化合物制备式 (X) 化合物的方法制备。

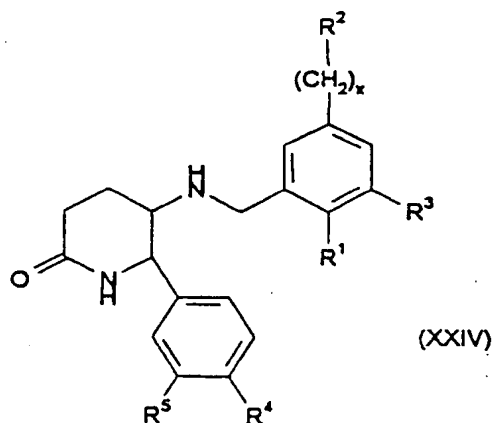
按照另一通法 (B), 其中 R^2 为上面定义的基团 (A), X 为

零和 R^a 为 $-NH_2$ 的式 (I) 化合物可以按照下述方法制备：使式 (XXIII) 化合物与氯化铵和叠氮化钠于上面由式 (XV) 化合物制备式 (III) 化合物所述条件下反应。

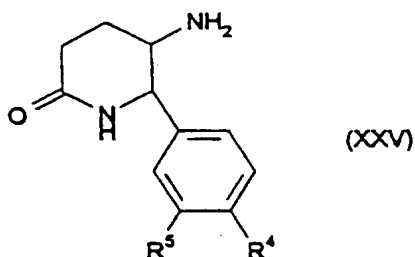


式 (XXIII) 化合物可以由式 (XV) 化合物与式 (II) 化合物于上面方法 (A) 所述条件下反应。

按照另一通法 (C)，式 (I) 化合物可以由式 (XXIV) 化合物用合适的还原剂如金属氢化物 (例如氢化甲硼烷)，于合适的溶剂如醚 (例如四氢呋喃) 中，在环境温度下还原反应制备，



式 (XXIV) 化合物可以由式 (III) 化合物与式 (XXV) 化合物于上面方法 (A) 所述条件下反应制备,



式 (XXV) 化合物或者是已知的, 或者可以按照制备已知化合物的已知方法制备, 例如可按照欧洲专利申请EP-A-0436334所述方法制备, 将该专利申请收编在本申请中作为参考。

羟基官能团的合适保护基包括苄基, 它可以按常用的方法引入和脱去。例如脱保护基可以用催化氢化的方法进行。

醛官能团可以作为醛缩醇受到保护, 该醛缩醇可以按照常用的方法引入和脱去。例如, 脱保护可以用酸水解进行。

式 (III)、(IV)、(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XXIII) 和 (XXIV) 化合物是新的, 它们构成了本发明另一特点。

式 (XXIII) 和 (XXIV) 化合物以及用作为制备式 (I) 化合物中间体的化合物本身作为速激肽拮抗剂具有其活性, 因此它们在治疗方面的应用构成了本发明另一特点。

如果希望式 (I) 化合物作为盐, 例如作为药学上适用的盐分离出来, 那么可以使游离碱形式的式 (I) 化合物与合适量的适当的酸于合适的溶剂如醇 (例如乙醇或甲醇)、酯 (例如乙酸乙酯) 或醚 (例如乙醚或四氢呋喃) 中进行反应。

药学上适用的盐还可以应用通常的方法，从式 (I) 化合物其他的盐 (包括其他药学上适用的盐) 制备。

通过从合适的溶剂中重结晶，或者从合适的溶剂中蒸发，可以容易地分离出带有溶剂分子的式 (I) 化合物，结果得到相应的溶剂化物。

如果需要通式 (I) 化合物特定的对映体，那么可以应用通常的方法，例如通过式 (I) 化合物相应的对映体混合物的拆分得到。

因此，一个实例是应用合适的具有旋光性的酸与通式 (I) 化合物的对映体混合物反应，结果得到盐。可以将所生成的异构体盐的混合物，例如通过分级结晶分离成非对映异构的盐，从该非对映异构的盐，通过转变成所需的游离碱，可以分离得到所需通过 (I) 化合物的对映体。

另外，应用上面所述任一通法，可以从具有合适旋光性的中间体合成得到通式 (I) 化合物的对映体。

从对映体混合物中制备具有旋光性式 (II) 中间体的特别合适的方法是应用 (2R, 3R) - 双 - (4 - 甲基 - 苯甲酰氧基) - 琥珀酸进行分级结晶。因此，中间体式 (II) 的顺式 (S, S) 形式可以按下法得到：使中间体式 (II) 的对映体混合物 (例如外消旋混合物) 与 (2R, 3R) - 双 - (4 - 甲基苯甲酰氧基) - 琥珀酸于合适的溶剂如稀醇 (例如乙醇) 中进行分级结晶，分离出生成的盐，然后用通常的方法例如应用氨水，将其转变成相应的具有旋光性的游离碱。所述方法是新的，并且构成了本发明的又一特点。

中间体 (II) (包括 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基胺) 与 (2R, 3R) - 双 - (4 - 甲基 - 苯甲酰氧基) - 琥珀酸形成的盐是新的，并且构成了本发明的又一特点。

式 (I) 化合物特定的对映体还可以由相应的对映体混合物经手性柱层析制得, 例如经制备性HPLC手性柱制得。

通式 (I) 化合物特定的非对映异构体可以用通常的方法制得, 例如从合适的不对称的起始原料, 用在此所述的任一方法制得, 或者将通式 (I) 化合物的异构体混合物转变为合适的非对映异构体衍生物 (例如盐), 然后用通常的方法, 例如通过层析或通过分级结晶将其进行分离。另外, 可以无需进一步地衍生而将所述非对映异构体进行分离。

一般的拆分方法已有叙述, 例如参见 “Stereochemistry of Carbon Compounds”, by E. L. Eliel (McGraw Hill, 1962) 和 “Tables of Resolving Agents”, by S. H. Wilen。

以上叙述的各种通法可用于作为逐步形成所需化合物的各个阶段引入所需基团。人们明白, 在所述多步合成方法中, 所述通法可以以不同的方式合并。当然, 在多步合成方法中反应的顺序应该进行选择, 以便使应用的反应条件不影响在最终产物分子中所需要的基团。

通过下述中间体和实施例进一步详述本发明, 但它们不是对本发明的限制。所有的温度以摄氏表示 (°C)。闪色谱 (FCC) 在硅胶 (Merck 9385) 柱上进行。

应用的缩写如下: 乙醚—二乙基醚。

中间体 1

4—四唑—1—基—苯酚

在氮气氛下于70~75°C, 向搅拌的对氨基苯酚 (0.1mol) 的冰乙酸 (140ml) 溶液中加入原甲酸三乙酯 (0.1mol)。该混合物在该温度下搅拌4小时。然后分次加入叠氮化钠 (0.32 mol), 继续反应18小时, 冷却至室温, 倒入冰水 (400 ml) 中, 并用乙醚 (3×400ml)

和乙酸乙酯 (1×400ml) 萃取, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到暗棕色的残余物, 该残余物与200ml 乙醇: 乙醚 (1 : 1 v/v) 的混合物研磨, 过滤, 得到标题化合物, 产率为30%。

薄层层析 (乙醚) R_f 0.65

按类似方法制备下列中间体。

中间体 2

4 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚

从对氨基苯酚 (0.05mol)、原乙酸三乙酯 (0.05mol) 和叠氮化钠 (0.16mol) 得到标题化合物, 为暗棕色固体, 产率为 8 %。

薄层层析 (乙醚) R_f 0.8

中间体 3

4 - (5 - 乙基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚

从对氨基苯酚 (0.05mol)、原丙酸三乙酯 (0.05mol) 和叠氮化钠 (0.16mol) 得到标题化合物, 为暗棕色固体, 产率为 9 %。

薄层层析 (乙醚) R_f 0.72

中间体 4

4 - (5 - 丙基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚

从对氨基苯酚 (6 g)、原丁酸三甲酯 (8.1g) 和叠氮化钠 (10g) 得到标题化合物, 为暗棕色液体 (0.55g)。

薄层层析 (乙醚/二氯甲烷 (1 : 9)), R_f 0.27

中间体 5

2 - 羟基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苯甲醛

于70℃将 4 - 四唑 - 1 - 基 - 苯酚 (0.01mol) 在三氟乙酸 (20ml) 和六亚甲基四胺 (0.04mol) 中的溶液加热18小时, 冷却至室温, 并加入2N硫酸溶液 (50ml) 终止反应。该混合物用乙酸乙酯 (3×100ml)

萃取，干燥（ MgSO_4 ），过滤并浓缩，得到残余物，该残余物经FCC纯化（二氯甲烷/甲醇（9：1）），得到标题化合物，产率为30%。
薄层层析（二氯甲烷/甲醇（9：1））， R_f 0.6

按类似方法制备下列中间体。

中间体 6

2-羟基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛

从4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯酚（3.97mmol）得到标题化合物（产率为70%），为淡黄色固体。

薄层层析（二氯甲烷/甲醇（9：1））， R_f 0.9

中间体 7

5-(5-乙基-四唑-1-基)-2-羟基-苯甲醛

从4-(5-乙基-四唑-1-基)-苯酚（4.73mmol）得到标题化合物，产率为50%，为白色固体。

薄层层析（二氯甲烷/甲醇（9：1））， R_f 0.9

中间体 8

2-羟基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醛

从4-(5-丙基-四唑-1-基)-苯酚（0.55g）得到标题化合物（0.3g），为淡黄色液体。

薄层层析（乙醚/二氯甲烷（1：9））， R_f 0.41

中间体 9

5-(5-环丙基-四唑-1-基)-2-羟基-苯甲醛

从4-(5-环丙基-四唑-1-基)-苯酚（1.5g）得到标题化合物（810mg），为白色固体，m.p. 96° 。

中间体10

2-羟基-5-(5-甲基磺酰基-四唑-1-基)-苯甲醛

从 4 - (5 - 甲基磺酰基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚 (10.64g) 得到标题化合物, 为白色固体 (5.0g)。

薄层层析 (二氯甲烷), $R_f = 0.35$

中间体 11

2 - 羟基 - 5 - (5 - 苯基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛

从 4 - (5 - 苯基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚 (2.32g) 得到标题化合物。为白色固体 (1.75g)。

薄层层析 (5 % 乙酸乙酯 / 二氯甲烷), $R_f = 0.6$

中间体 12

3 - 氟 - 2 - 羟基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛

从 2 - 氟 - 4 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚 (2.8g) 得到标题化合物, 为白色固体 (2.2g)。

薄层层析 (环己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1)), R_f 0.7

中间体 13

2 - 羟基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛

从 4 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚 (45mmol) 得到标题化合物 (8.8g), 为淡黄色固体。

薄层层析 (己烷 / 乙醚 (2 : 1)), R_f 0.36

中间体 14

2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苯甲醛

向 2 - 羟基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苯甲醛 (2.63mmol) 的二甲基甲酰胺 (5 ml) 溶液中加入碳酸钾 (3.95mmol) 和碘甲烷 (3.95mmol), 在氮气氛围下将混合物搅拌 2 小时。混合物倒入水 (100ml) 中, 将生成的白色固体过滤, 得到标题化合物, 产率为 67%。

薄层层析 (乙醚), R_f 0.45

按类似方法制备下列中间体。

中间体15

2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛

从2-羟基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛(2.79mmol)得到标题化合物,产率为42%,为白色针状物。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇(9:1)), R_f 0.5

中间体16

5-(5-乙基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲醛

从5-(5-乙基-四唑-1-基)-2-羟基-苯甲醛(2.84mmol)得到标题化合物,产率为67%,为白色固体。

薄层层析(乙醚), R_f 0.4

中间体17

2-甲氧基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醛

从2-羟基-5-(5-丙基-四唑-1-基)-苯甲醛(300mg)得到标题化合物(265mg),为白色固体。

薄层层析(乙醚), R_f 0.27

中间体18

5-(5-环丙基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲醛

从5-(5-环丙基-四唑-1-基)-2-羟基-苯甲醛(800mg)得到标题化合物(800mg),为白色固体, m.p. 142°C。

中间体19

2-甲氧基-5-(5-甲基磺酰基四唑-1-基)-苯甲醛

从2-羟基-5-(5-甲基磺酰基四唑-1-基)-苯甲醛(5.0g)得到标题化合物,为黄色固体(2.1g)。

薄层层析(乙酸乙酯), R_f = 0.8

中间体20

2-甲氧基-5-(5-苯基-四唑-1-基)-苯甲醛

从2-羟基-5-(5-苯基-四唑-1-基)-苯甲醛(0.636g)得到标题化合物,为黄色固体(0.575g)。

薄层层析(5%乙酸乙酯/二氯甲烷), R_f 0.55

中间体21

2-甲氧基-5-(5-甲基亚氨基-4,5-二氢-四唑-1-基)-苯甲醛

从1-(3-[1,3]二氧戊环-2-基-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑-5-基胺(0.5g)得到标题化合物,为固体(0.15g)。

薄层层析(5%甲醇/二氯甲烷), R_f 0.6

中间体22

3-氟-2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛

从3-氟-2-羟基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛(2.2g)得到标题化合物,为淡黄色固体(1.5g)。

薄层层析(乙酸乙酯/环己烷(1:1)), R_f =0.4

中间体23

2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醛

从2-羟基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯甲醛(1.56mmol)得到标题化合物,为黄色固体(0.48g)。

薄层层析(乙醚/己烷(2:1)), R_f 0.38

中间体24

2-乙氧基-5-四唑-1-基苯甲醛

从乙基碘和2-羟基-5-四唑-1-基苯甲醛(2.6mmol)得到标题化合物(0.52g),为黄色固体。

$\nu_{\text{最大}}(\text{KBr}) 1677\text{cm}^{-1}$ 。

中间体25

2-异丙氧基-5-四唑-1-苯甲醛

从异丙基碘和2-羟基-5-四唑-1-基苯甲醛(2.6mmol)得到标题化合物(0.40g),为黄色固体。

$\nu_{\text{最大}}(\text{KBr}) 1681\text{cm}^{-1}$ 。

中间体26

[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基-胺[2R, 3R]-双(4-甲基-苯甲酰氧基)-琥珀酸盐(1:1)

于60°在5分钟内,向搅拌的外消旋2-苯基-哌啶-3-基胺(66g)在乙醇(5.2 l)和水(783ml)的溶液中分批加入(2R, 3R)-双-(4-甲基-苯甲酰氧基)琥珀酸(143g)。于60~70°温度间再将溶液搅拌0.5小时。该溶液在室温下冷却过夜。收集固体物质并于70°真空干燥(80 g)。样品(10g)用乙醇(510ml)和水(90ml)重结晶,得到近似无色的结晶状固体(7.6g), m.p. 169-171°。

测定值

C, 62.6; H, 6.2; N, 4.5

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 计算值 C, 62.2; H, 6.4; N, 4.7%.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} \alpha = +34.3^\circ$

按类似方法制备下列中间体。

中间体27

2S-(4-氟-苯基)-哌啶-3S-基胺-2R, 3R-双-(4-甲基-苯甲酰氧基)-琥珀酸盐

从外消旋的2-(4-氟苯基)-哌啶-3-基胺(1.0g)和(2R, 3R)-双-(4-甲基-苯甲酰氧基)-琥珀酸(2.0 g)得到标题化合物,为白色结晶状固体(803.5mg)。 $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$ 包括

1.5-2.2(m, 5H), 2.4(s, 6H), 2.85-3.05(m, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 4.27(d, 1H, J=2Hz), 5.86(s, 2H), 7.0(t, 2H, J=8.7Hz), 7.3(d, 4H, J=8.5Hz), 7.45(dd, 2H, J=8.7 和 5Hz)。在CHIRALCEL-OD-H柱上经手性HPLC分析, 用含2%异丙醇的己烷为洗脱剂, 显示出只有一个对映体 (t_R = 35.83分钟)。

薄层层析(环己烷/乙酸乙酯(9:1)) R_f 0.36。

中间体28

[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺

[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺 [2S, 3S]-双(4-甲基-苯甲酰氧基)-琥珀酸盐(1:1) (6.9g) 溶于浓氨水(比重0.880)溶液(100ml)中, 并摇动几分钟。碱性溶液用氯仿(3×150ml)萃取。干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩, 得到[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺(1.85g), 为无色油状物。

$[\alpha]^{20}_D$ (HCl 盐) = +65.48° (C=0.006 g/ml)

1H NMR (HCl salt, D_2O) δ 2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.16 (q, 1H, J=4Hz), 4.99 (d, 1H, J=4Hz), 7.45 (m, 2H), 7.59 (m, 3H).

少量游离碱样品(50mg)衍生为三氟乙酰基衍生物, 用于手性HPLC分析。样品溶于乙腈(4ml)中并用1-(三氟乙酰基)咪唑(0.4ml)处理。溶液于65°搅拌1小时。在真空下浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(5ml)中。有机层用稀硫酸(2ml)洗涤, 然后浓缩有机层, 并溶于己烷-异丙醇(98:2)注入HPLC柱。

手性HPLC (Chiracel-OD-H 柱, 批号 09-02-20709, 洗脱剂为己烷-异丙醇98:2, 流速1ml/分, 紫外鉴定器, 230nm, 温度40°) 保留时间为12.93分钟。

中间体29

N-(4-苄氧基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

在氮气下于 0°，4-苄氧基苯胺盐酸盐 (0.19mol) 在二氯甲烷 (750ml) 中的混合物先用三氟乙酸酐 (27.6ml) 滴加处理，然后用三乙胺 (60ml) 滴加处理。24 小时后，混合物倒入叔丁基甲基醚 (1.5 l) 中，并用 2 N 盐酸 (1 l) 洗涤。有机相经干燥 (MgSO₄) 并在真空下蒸发，得到标题化合物，为白色固体 (52.3g)。

薄层层析 (环己烷/乙酸乙酯 (9 : 1)) R_f 0.36。

中间体30

反式-6-(3-溴-苯基)-5-硝基-哌啶-2-酮

将 3-溴苯甲醛 (82.20g)、甲基-4-硝基丁酸酯 (65.3g) 和乙酸铵 (68.5g) 在乙醇 (400ml) 中的混合物加热回流 18 小时。在真空下除去溶剂，所得的混合物与乙醇 (400ml) 一起研磨，得到标题化合物，为白色固体 (97.46g)。

NMR (CDCl₃) δ 2.30 (1H, m), 2.55 (3H, m), 4.70 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.7 (1H, s), 7.2-7.6 (4H, m).

按类似方法制备下列中间体。

中间体31

反式-6-(4-甲氧基-苯基)-5-硝基-哌啶-2-酮

从对甲氧基苯甲醛 (5g) 和甲基-4-硝基丁酸酯 (5.4g) 得到标题化合物 (7.37g)，为白色粉末。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.35。

中间体32

反式-6-(3-溴-4-甲基-苯基)-5-硝基-哌啶-2-酮

从 3-溴-4-甲基苯甲醛 (30 g) 和甲基-4-硝基丁酸酯

(22.17g) 得到标题化合物 (24.5g), 为棕色粉末。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.4。

中间体33

6 - (3 - 氯 - 苯基) - 5 - 硝基 - 哌啶 - 2 - 酮

从 3 - 氯苯甲醛 (5 g) 和甲基 - 4 - 硝基丁酸酯 (5.23g) 得到标题化合物 (6.84g) ; 为白色粉末。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.55。

中间体34

6 - (3 - 溴 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮

向搅拌的反式 - 6 - (3 - 溴 - 苯基) - 5 - 硝基 - 哌啶 - 2 - 酮 (96.3g) 的二氯甲烷 (500ml) 和甲醇 (500ml) 溶液中加入叔丁醇钾 (38.7g) 。混合物冷却至 -70° , 将臭氧剧烈地成泡通过搅拌溶液 7 小时。混合物用氮气清洗, 并加入 pH 6.5 的磷酸盐缓冲液 (500ml) 。加入硫代硫酸钠 (120g) 和水 (500ml) , 混合物当湿热至室温时搅拌过夜。混合物用过氧化物试验, 然后用二氯甲烷 (600ml \times 3) 萃取。合并的有机萃取液先用水 (500ml) 洗涤, 再用饱和盐水 (500ml) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 并在真空下蒸发。与乙醚和己烷研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (70.0g) 。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.43。

按类似方法制备下列中间体。

中间体35

6 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮

从反式 - 6 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 5 - 硝基 - 哌啶 - 2 - 酮 (7.37g) 得到标题化合物 (5.53g) , 为黄色粉末。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.3。

中间体36

6 - (3 - 溴 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮

从反式 - 6 - (3 - 溴 - 4 - 甲基 - 苯基) - 5 - 硝基 - 哌啶 - 2 - 酮 (24.5g) 得到标题化合物 (19.9g), 为棕色油状物。

薄层层析 (乙酸乙酯) R_f 0.45。

中间体37

6 - (3 - 氯 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮

从 6 - (3 - 氯 - 苯基) - 5 - 硝基 - 哌啶 - 2 - 酮 (6.8g) 得到标题化合物 (5.27g), 为白色固体。

薄层层析 (乙酸乙酯), R_f 0.47。

中间体38

6 - (3 - 溴 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 5 - 肟

在氮气氛下于室温将 6 - (3 - 溴 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 (38.2g) 和盐酸羟胺 (19.8g) 在吡啶 (300ml) 中的混合物搅拌。4 小时后混合物在真空下蒸发。粗制的混合物在氯仿 (200ml) 和水 (200ml) 之间进行分配, 然后加 8 % 碳酸氢钠溶液 (约 300ml) 碱化。混合物用氯仿 (300ml \times 2) 萃取。合并的有机萃取液用饱和盐水洗涤, 并在真空下蒸发。与乙醚一起研磨得到标题化合物, 为淡黄色固体 (34.9)。

薄层层析 (乙酸乙酯), R_f 0.44、0.28, E/Z 混合物。

按类似方法制备下列中间体。

中间体39

6 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 5 - 肟

从 6 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 (5.27g) 和羟胺 (3.34g) 得到标题化合物 (4.38g), 为淡棕色粉末。

薄层层析（乙酸乙酯）， R_f 0.34、0.21。

中间体40

6 - (3 - 溴 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 - 5 - 肟

从 6 - (3 - 溴 - 4 - 甲基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 (19.7g) 和盐酸羟胺 (9.77g) 得到标题化合物 (6.37g)，为黄色固体。

薄层层析（乙酸乙酯）， R_f 0.56。

中间体41

6 - (3 - 氯 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 5 - 肟

从 6 - (3 - 氯 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 (5.27g) 和盐酸羟胺 (3.27g) 得到标题化合物 (4.57g)，为黄色粉末。

薄层层析（乙酸乙酯）， R_f 0.55、0.33 (E/Z 混合物)。

中间体42

顺式 - 2 - (3 - 溴 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基胺

在氮气氛下，向含有冷至 0° 的氯化锆 (IV) (6.17g) 的烧瓶中加入无水四氢呋喃 (100ml)。加入硼氢化钠 (4.0g)，当温热至室温时将混合物搅拌 15 分钟。滴加 6 - (3 - 溴 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 5 - 肟 (xg) 在无水四氢呋喃 (50ml) 中的混悬液，混合物于室温搅拌 18 小时。小心地加入浓盐酸 (10ml) 在甲醇 (60ml) 中的溶液，混合物加热回流 3 小时。混合物在真空下蒸发，残余物在氨水 (比重 0.88, 40ml) 的水 (200ml) 溶液和氯仿 (100ml) 之间进行分配。水相用氯仿 (100ml \times 3) 萃取。合并的有机萃取液经干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发得到油状物。该油状物溶于乙醇 (50ml) 中，并加入氯化氢的乙醚溶液酸化。蒸发溶液，残余物用异丙醇 - 己烷重结晶，得到白色固体。该固体用 2 N 氢氧化钠溶液 (200ml) 处理，并用二氯甲烷 (200ml \times 3) 萃取。合并的有机萃取液经干燥 (Na_2SO_4)

和真空蒸发得到标题化合物，为黄—棕色油状物（1.10g）。

薄层层析（二氯甲烷／乙醇／氨水（91：8：1）） R_f 0.51。

按类似方法制备下列中间体。

中间体43

顺式—2—（4—甲氧基—苯基）—哌啶—3—基胺二盐酸盐

从6—（4—甲氧基—苯基）—哌啶—2,5—二酮5—肟（4.18g）

得到标题化合物（2.07g），为白色粉末。

薄层层析（二氯甲烷／乙醇／氨水（150：8：1）） R_f 0.1。

中间体44

顺式—2—（3—溴—4—甲基—苯基）—哌啶—3—基胺

从6—（3—溴—4—甲基—苯基）—哌啶—2,5—二酮（6.2g）

得到标题化合物（2g），为黄色油状物。

薄层层析（二氯甲烷／乙醇／氨水（150：8：1）） R_f 0.3。

中间体45

顺式2—（3—氟—苯基）—哌啶—3—基胺二盐酸盐

从6—（3—氟—苯基）—哌啶—2,5—二酮5—肟（4.55g）得

到标题化合物（361mg），为白色固体。

薄层层析（二氯甲烷／乙醇／氨水（100：8：1）） R_f 0.49。

中间体46

2—（3—氟—4—甲基苯基）—3—硝基吡啶

在氮气氛下，2—氟—3—硝基吡啶（4.24g）在二甲氧基乙烷（47ml，已脱气）中的溶液用四（三苯膦）钨（O）（1.547g）处理，所得的溶液在室温下搅拌0.75小时。该溶液用3—氟—4—甲基苯基硼酸（6.179g）的乙醇（24ml，已脱气）处理，随后用碳酸钠水溶液（2M，47ml）处理，得到淡黄色混悬液，将该混悬液加热回流5小时。

冷至室温，反应混合物用乙酸乙酯（100ml）稀释。将得到的混合物过滤，滤液用水（ $2 \times 100\text{ml}$ ）和饱和碳酸氢钠水溶液（150ml）洗涤。分离有机层，水溶液再用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用盐水（100ml）洗涤，干燥（ MgSO_4 ）并蒸发，得到黑红色油状物（12.106g）。经FCC（环己烷-乙酸乙酯：4：1）得到标题化合物，为黄色固体（5.55g）。微量分析 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ ，计算值：C，62.07；H，3.91；N，12.07；F，8.18%。测定值：C，61.58；H，3.92；N，11.80；F，8.2%。

按类似方法制备下列中间体。

中间体47

2-（3-氟苯基）-3-硝基吡啶

从2-氯-3-硝基吡啶（6.371g）和3-氟苯基硼酸（8.30g）得到标题化合物，为黄色结晶状固体（3.39g）。 δ (d^6 -DMSO), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H, $J = 8$ and 5Hz), 8.60 (dd, 1H, $J = 7.5$ and 1.0Hz), 9.04 (dd, 1H, $J = 4.5$ and 1.5Hz).

中间体48

2-（4-氟苯基）-3-硝基吡啶

从2-氯-3-硝基吡啶（4.60g）和4-氟苯基硼酸（5.99g）得到标题化合物，为黄色固体（5.07g）。 δ (d^6 -DMSO) 7.35 (t, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.62 (dd, 2H, $J = 8.5$ and 5.5Hz), 7.71 (dd, 1H, $J = 8.0$ and 5.0Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.94 (d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$).

中间体49

2-（3,4-二氟苯基）-3-硝基吡啶

从2-氯-3-硝基吡啶（2.24g）和3,4-二氟苯基-硼酸（2.90g）得到标题化合物（2.84g）。 δ (d^6 -DMSO) 7.46-7.55 (m, 1H), 7.62

-7.89(m, 3H), 8.64(dd, 1H, J=7.5 和 1Hz), 9.06(d, 1H, J=4.5Hz)。

中间体50

顺式-2-(3-氟-4-甲基苯基)-3-哌啶胺

在氮气氛下, 向氧化铂(1.592g)的乙醇(10ml)溶液中小心地加入2-(3-氟-4-甲基苯基)-3-硝基吡啶(5.514g)的乙醇(200ml)溶液。混合物再用浓盐酸(16ml)处理, 并在氢气压下于室温搅拌16小时。反应液用水(150ml)稀释, 过滤并蒸发滤液, 得到淡黄色固体, 该固体再悬浮于氯仿(200ml)和水(200ml)之间, 同时充分搅拌。加入浓氨水溶液直至水相达到约pH 9。分离有机相, 水相用氯仿(2×150ml)萃取。合并的有机部分用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂, 得到澄清的淡黄棕色油状物(4.316g)。经FCC(二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水, 95: 4: 1)得到标题化合物, 为蜡状团体(2.584g)。δ (d⁶ - DMSO) 1.3-1.8(m, 4H), 2.2(s, 3H), 2.55-2.68(m, 1H), 2.85(d, 1H, J=2Hz), 3.01(dm, 1H, J=12Hz), 2.7-3.8(broad s, 2H), 3.68(s, 1H), 6.97-7.08(m, 2H), 7.19(t, 1H, J=8Hz)。

按类似方法制备下列中间体。

中间体51

顺式-2-(3-氟苯基)-3-哌啶胺

从2-(3-氟苯基)-3-硝基吡啶(3.292g)得到标题化合物(0.584g)。质谱, C₁₁H₁₅FN₂, 389(2M+H⁺), 195(MH⁺)。

中间体52

顺式-2-(4-氟苯基)-3-哌啶胺

从2-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶(4.88g)得到标题化合物, 为无色油状物(3.08g)。质谱, C₁₁H₁₅FN₂, m/z 195(MH⁺)。

中间体53

顺式-2-(3,4-二氟苯基)-3-吡啶胺

从2-(3,4-二氟苯基)-3-硝基吡啶(2.83g)得到标题化合物,为淡黄色油状物(1.69g)。质谱, $C_{11}H_{14}F_2N_2$, m/z 213(MH^+)。

中间体54

3,4-二氟苯基硼酸

将镁屑(1.32g)在氮气氛下搅拌10分钟,然后于5分钟内依次加入无水四氢呋喃(30ml)和1-溴-3,4-二氟苯(7.0g)。混合物在回流下保持30分钟,然后冷至室温。在氮气氛下将三异丙基硼酸酯(13.65g)的无水四氢呋喃(80ml)溶液冷却至 $-78^{\circ}C$ (干冰-丙酮),将预先制得的格利雅溶液在10分钟内加入。混合物搅拌2小时,在45分钟内再温至室温。用盐酸(4M, 80ml)终止反应,并于室温下搅拌过夜。溶液用乙酸乙酯($3 \times 100ml$)萃取,合并的有机溶液用氢氧化钠水溶液(1M, $4 \times 100ml$)萃取。将合并的碱性水溶液酸化至pH3(4M盐酸),用乙酸乙酯($3 \times 150ml$)萃取,合并的有机部分用酸化的盐水(200ml)洗涤并干燥($MgSO_4$)。除去溶剂得到标题化合物,为白色固体(2.7g)。

δ (d^6 -DMSO + D_2O) 7.42(dt, 1H, $J = 10.5$ and $7.5Hz$), 7.60-7.78(m, 2H).

中间体55

反式-5-硝基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮

将乙酸铵(21.21g)、4-三氟甲基苯甲醛(19.61ml)和甲基4-硝基丁酸酯(17.5ml)的乙醇(150ml)溶液搅拌并加热回流3.5小时。冷至室温后,生成橙色固体,将该固体过滤,用乙醇($2 \times 100ml$)洗涤并在真空下干燥,得到标题化合物(30.56g)。

质谱, $C_{12}H_{11}F_3 N_2 O_3$, m/z 5.77 ($2M+H^+$), 306 ($M+NH_4$), 289 (MH^+)。

中间体56

6 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮

在氮气氛下于室温, 向搅拌的反式 - 5 - 硝基 - 6 - (三氟甲基) - 苯基 - 哌啶 - 2 - 酮 (20.18g) 在二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 混合液中的混悬液中逐渐地加入叔丁醇钾 (8.665g)。形成橙色溶液并冷却至 -70° , 将臭氧成泡吹过该溶液 4 小时, 随后通氮气另外的 20 分钟。加入磷酸盐缓冲液 (pH 6, 200ml) 和硫代硫酸钠 (五水合物, 25.1g), 并将混合物温至室温。用乙酸乙酯 ($4 \times 200ml$) 萃取得到黄色固体 (15.82g), 该固体经 FCC (乙酸乙酯, 然后甲醇: 二氯甲烷, 1:15 为洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (8.62g)。

δ (d^6 - DMSO) 2.56 - 2.67 (m, 2H), 2.68 - 2.73 (m, 2H), 5.14 (宽的 d, 1H, $J = 2Hz$), 7.55 和 7.77 (2d, 4H, $J = 8Hz$ for both), 8.29 - 8.36 (宽的 s, 1H)。

中间体57

6 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) 哌啶 - 2,5 - 二酮, 5 - 肟

在氮气氛下, 向搅拌的 6 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 哌啶 - 2,5 - 二酮 (5.04g) 溶液中加入吡啶 (47ml) 和盐酸羟胺 (8.18g)。将混合物加热回流 21 小时, 冷至室温, 倒入盐酸水溶液 (2M, 100ml) 中, 并用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。有机萃取液用盐酸水溶液 ($3 \times 100ml$) 洗涤, 合并的水溶液用乙酸乙酯 ($2 \times 50ml$) 萃取。合并的有机溶液经干燥 ($HgSO_4$) 和真空蒸发得到粗产物 (5.84g), 并将粗产物与甲苯 ($3 \times 50ml$) 一起共沸。经 FCC (二氯甲烷: 甲烷, 12:1) 得到标题化合物 (3.26g), 为未分开的几何异构体的混合

物 (2:1)。δ (d⁶ - DMSO) for the 主要异构体: 2.0-2.4(m, 4H), 5.15(d, 1H, J=3.5Hz), 7.49 和 7.75(2d, 4H, J=8Hz for both)。8.39(d, 1H, J=3.5Hz), 11.08(s, 1H)。¹H-NMR 次要异构体信号包括 5.77(d, 1H, J=2.5Hz), 7.59 和 7.72(2d, 4H, J=8Hz for both), 8.10(d, 1H, J=2.5Hz), 11.14(s, 1H)。

中间体58

顺式-5-氨基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮

6-(4-三氟甲基苯基)哌啶-2,5-酮, 5-肼 (2.6g) 溶于甲醇 (15 ml) 和乙醇 (60 ml) 的混合液中, 在氮气氛下加入阮内镍 [50% 水混悬液, 5.05g, 用水 (2 × 25 ml) 和乙醇 (25ml) 洗涤] 中。在 50 psi 氢气压下于室温将混合物氢化 40 小时, 然后过滤。滤液在真空下蒸发得到粗产物 (2.43g)。经 FCC (10% 甲醇-二氯甲烷, 随后用含 0.5% 浓氨水的相同溶剂系统) 得到标题化合物 (1.262g)。质谱 C₁₂H₁₃F₃N₂O, m/z 259 (MH⁺)。

中间体59

[4-甲氧基-3-(2S-苯基-哌啶-3S-基氨基-甲基)-苯基] 氨基胍二盐酸盐

向 (3-甲酰-4-甲氧基-苯基)-氨基胍 (0.238g) 的二氯甲烷 (10 ml) 混悬液中加入 2S-苯基-哌啶-3S-基胺 (0.225g)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.5g) 和乙酸 (0.14ml), 混合物在氮气氛下于室温搅拌 18 小时。所得的溶液用 8% 碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 处理, 并用二氯甲烷 (3 × 30 ml) 萃取。然后将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 和真空蒸发。所得的残余物经柱层析纯化, 用二氯甲烷: 乙醇: 氨水 (100:10:5) 洗脱。油状产物溶于二氯甲烷 (10 ml) 中, 并用氯化氢溶液 (3 ml 1 M 乙醚溶液) 处理, 得到析出的固体。

除去溶剂，将该物质真空干燥得到标题化合物，为白色固体（0.175g），
m.p. 255-8°（分解）。

按类似方法制备下列中间体。

中间体60

顺式-5-(2-甲氧基-5-四唑-1-基)-苄氨基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮

从顺式-5-氨基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮（404mg）和2-甲氧基-5-四唑-1-基苯甲醛（411mg）得到标题化合物（273mg）。

δ (d⁶-DMSO) 1.59 - 1.86 (m, 3H), 2.16 - 2.31 (m, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.95 - 3.09 (m, 1H), 3.53 - 3.82 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 9.5Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8Hz), 7.64 - 7.76 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

中间体61

顺式-5-[2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苄氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮

从顺式-5-氨基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮（207mg）和2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛（155mg）得到标题化合物（217mg）。质谱。C₂₂H₂₃F₃N₆O₂, m/z 461 (MH⁺)。

中间体62

4-(5-苯基-四唑-1-基)-苯酚

于0°向乙酸4-苯甲酰氨基-苯基酯（10.28g）的乙腈（200ml）混悬液中加入叠氮化钠（2.62g）。然后在氮气氛下滴加三氟乙酸酐（6.8ml）。于室温搅拌18小时后，加入氨水溶液（35%溶液，200ml）。并将混合物搅拌16小时。然后混合物用二氯甲烷（3×150ml）萃取，

合并有机层，干燥（ Na_2SO_4 ）并真空蒸发。残余物经柱层析纯化，用10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱，得到标题化合物，为一固体（2.5g）。

薄层层析（5%乙酸乙酯/二氯甲烷）， R_f 0.28。

中间体63

N - [1 - (3 - 甲酰 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1H - 四唑 - 5 - 基]
- 乙酰胺

向 1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1H - 四唑 - 5 - 基胺 (0.5g) 的二氯甲烷 (5 ml) 混悬液中依次加入三乙胺 (0.53ml)、乙酐 (0.18ml) 和二甲氨基吡啶 (10mg)。混合物在氮气氛下搅拌 2 小时。然后加入吡啶 (1 ml) 并将混合物搅拌 18 小时。蒸发溶剂至干，残余物溶于四氢呋喃 (10ml) 中。再加入氯化氢水溶液 (10ml, 2N)，混合物搅拌 30 分钟。混合物再用二氯甲烷 (50ml) 稀释并加入盐水 (20ml)。分离两相，水层用二氯甲烷 (2 × 50ml) 萃取。合并有机层，干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发，残余物经柱层析纯化，用乙酸乙酯/二氯甲烷混合液洗脱，并收集主要产物。该物质通过在乙醚中研磨而结晶，得到标题化合物，为黄色固体 (155mg)。

薄层层析 (5 % 甲醇 / 二氯甲烷) R_f 0.3。

中间体64

1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1H - 四唑

向 2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苯甲醛 (8 g) 的甲苯 (400ml) 混悬液中加入乙二醇 (8 ml) 和对甲苯磺酸 (50mg)。混合物在迪安 - 斯达克条件和氮气氛下加热回流 12 小时，随后停止蒸发

水分。将混合物冷却并轻轻地倒出液体，并用 8% 碳酸氢钠水溶液 (100ml) 萃取。析出的固体溶于二氯甲烷 (200ml) 中，然后用水层萃取。水层再用二氯甲烷 (100ml) 萃取。将有机层合并，干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发，得到标题化合物，为黄色固体 (9.12g)。

薄层层析 (5% 甲醇/甲基叔丁基醚) R_f 0.5。

按类似方法制备下列中间体。

中间体 65

1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 5 - 甲基 - 1H - 四唑

从 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (400mg) 和乙二醇 (0.32ml) 得到标题化合物 (500mg)，为淡橙色固体，
 $m.p.$ 103°。

中间体 66

1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 四唑

从 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲磺酰基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (2.1g) 和乙二醇 (9.3ml) 得到标题化合物，为米色固体 (2.3g)。
薄层层析 (乙酸乙酯/环己烷 (1 : 1)) R_f = 0.8。

中间体 67

(2 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 氨基胍

在氮气氛下于 -78°C，向 1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1H - 四唑 (9.09g) 的无水四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (30ml, 1.6mol dm^{-3})。放出氮气。在氮气氛下搅拌 5 分钟后，将混合物于 10 分钟内温至 0°，然后加入 8% 碳酸氢钠水溶液 (200ml)。搅拌 10 分钟后加入乙酸乙酯 (150ml)，

并分离两层。水层再用二氯甲烷 (2×200ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (Na₂ SO₄) 并真空蒸发, 得到标题化合物, 为一油状物 (8.0g)。
薄层层析 (5% 甲醇/甲基叔丁基醚), R_F 0.7。

中间体68

1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 H - 四唑 - 5 - 基胺

向 (2 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 氨基氰 (7.82g) 的二甲基甲酰胺 (150ml) 溶液中加入氯化铵 (22.8g) 和叠氮化钠 (18.5g), 在氮气氛下将混合物加热至 80°。2.5 小时后使混合物冷却并加入盐水 (250ml) 和水 (100ml)。混合物用二氯甲烷 (3×250ml 和 1×100ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (Na₂ SO₄), 并真空蒸发。得到的固体残余物用乙醚 (100ml) 洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (7.2g)。

薄层层析 (5% 甲醇/甲基叔丁基醚), R_F 0.13。

中间体69

5 - (5 - 二甲氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛

在氮气氛下于室温, 向 1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 H - 四唑 - 5 - 基胺 (500mg) 在无水四氢呋喃 (5 ml) 的混悬液中加入六甲基二硅叠氮化钠溶液 (2 ml 1.0M 四氢呋喃溶液)。将混合物搅拌 5 分钟, 然后加入甲基碘 (0.15ml)。将混合物搅拌 10 分钟后, 再加入六甲基二硅叠氮化钠溶液 (2ml; 1.0M 四氢呋喃溶液)。将混合物搅拌 5 分钟后, 再加入甲基碘 (0.15ml)。混合物搅拌 18 小时, 然后加入氯化氢水溶液 (10ml; 2M), 并将混合物搅拌 30 分钟。加入盐水 (20ml) 和二氯甲烷 (50ml), 并分离两层。水层用二氯甲烷 (2×50ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (Na₂ SO₄)

和真空蒸发。所得残余物经柱层析纯化，用10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱，得到标题化合物，为黄色固体（230mg）。

薄层层析（5%甲醇/二氯甲烷）， R_f 0.45。

按类似方法制备下列中间体。

中间体70

5 - (5 - 二乙氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛

从 1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 H - 四唑 - 5 - 基胺 (0.5g) 和乙基碘 (0.32ml, 分两份) 得到标题化合物，为黄色固体 (0.224g)。

薄层层析（5%甲醇/二氯甲烷）， R_f 0.5。

中间体71

(3 - 甲酰 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 氨基氰

在氮气氛下于 0° ，向 1 - (3 - [1,3] - 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 H - 四唑 (0.46g) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液中加入正丁基锂 (1.7ml; 1.6M 己烷溶液)。搅拌 5 分钟后加入稀释的氯化氢水溶液 (5 ml) 和丙酮 (2 ml)。混合物搅拌 1 小时后加入二氯甲烷 (30ml) 和 8 % 碳酸氢钠水溶液 (20ml)。分离两层，水层用二氯甲烷 ($3 \times 30\text{ml}$) 萃取。合并有机层，干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发，得到橙色固体。该物质用小量乙醚和环己烷洗涤，并真空干燥，得到标题化合物，为橙色固体 (0.31g)。

薄层层析（5%甲醇/甲基叔丁基醚）， R_f 0.6。

中间体72

2 - 甲氧基 - 5 - [5 - (3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧 - 丙基) - 四唑 - 1 - 基] - 苯甲醛

于 -78° 向 1 - (3 - [1,3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 4 - 甲氧基

—苯基)—5—甲基—1H—四唑(100mg)的四氢呋喃(5ml)溶液中加入正丁基锂的己烷溶液(0.25mg; 1.6M)。10分钟后加入三氟乙酸酐(0.064ml)，反应液在氮气氛围下于室温搅拌72小时。加入8%碳酸氢钠水溶液(20ml)，产物用二氯甲烷(3×20ml)萃取。合并的有机部分在真空下浓缩，得到黄色油状物。该油状物的丙酮(3ml)和2N盐酸(3ml)溶液于室温搅拌2小时。在真空下除去丙酮，产物用二氯甲烷(3×20ml)萃取。合并的有机部分经硫酸钠干燥并真空浓缩，得到黄色树脂状物。经层析纯化，用甲醇：甲基叔丁基醚(2.5：97.5)作为洗脱剂，得到标题化合物(50mg)，为淡黄色固体，m.p. 128°。

中间体73

1—(3—[1,3]二氧戊环—2—基—4—甲氧基—苯基)—5—甲磺酰基—1H—四唑

在氮气氛围下于室温，向1—(3—[1,3]二氧戊环—2—基—4—甲氧基—苯基)—5—甲基磺酰基—1H—四唑(800mg)的氯仿(15ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(MCPBA)(1.2g)。3小时后加入另一份MCPBA(1.2g)并搅拌24小时。将混合物倒入亚硫酸钠水溶液(200ml)中并搅拌30分钟。然后用氯仿(3×60ml)萃取，干燥(Na_2SO_4)并蒸发，得到标题化合物，为黄色油状物(800mg)。薄层层析(乙酸乙酯/环己烷(1：1))， $R_f = 0.5$ 。

中间体74

5—(5—甲磺酰基—四唑—1—基)—2—甲氧基—苯甲醛

1—(3—[1,3]二氧戊环—2—基—4—甲氧基—苯基)—5—甲磺酰基—1H—四唑(800mg)在四氢呋喃(13ml)和盐酸(2N, 7.5ml)中的溶液于室温搅拌1.5小时。溶液用碳酸氢钠溶液

(8%) 碱化, 用盐水 (50ml) 饱和, 用乙醚 ($3 \times 50\text{ml}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到标题化合物, 为橙色固体 (307mg)。

薄层层析 (乙酸乙酯/环己烷 (1:1)), $R_f = 0.5$ 。

中间体75

1 - (4 - 苄氧基 - 3 - 氟 - 苯基) - 5 - 甲基 - 1H - 四唑

在氮气氛下, 将 4 - 苄氧基 - 3 - 氟 - 苯基胺的乙酸 (50ml) 溶液加热至 75° 。加入原乙酸三乙酯 (10.3ml)。在该温度下经另一个 45 分钟后, 滴加叠氮化钠 (7.8g)。继续加热另一个 3 小时, 反应液冷却过夜, 并倒入碳酸氢钠溶液 (8%, 约 500ml) 中, 用二氯甲烷 ($3 \times 100\text{ml}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。残余物经 FCC 纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (995:5) 洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (4.6g)。薄层层析 (二氯甲烷/甲醇 (995:5)), R_f 0.45。

中间体76

2 - 氟 - 4 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚

于室温和压力下, 用钨炭混悬液 (10% 糊剂, 1.4g) 将 1 - (4 - 苄氧基 - 3 - 氟 - 苯基) - 5 - 甲基 - 1H - 四唑 (4.6g) 在乙醇 (300ml) 中的混悬液氢化, 直到停止吸收。滤除催化剂并蒸发滤液, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (3.6g)。

薄层层析 (二氯甲烷/甲醇 (995:5)), R_f 0.45。

中间体77

环丙烷甲酸 (4 - 苄氧基 - 苯基) - 酰胺

于 5 分钟内, 向搅拌的 4 - 苄氧基苯胺盐酸盐 (11.8g) 和三乙胺 (15.33ml) 的二氯甲烷 (60ml) 溶液中滴加环丙烷碳酰氯 (4.54ml)。在氮气氛下于室温将反应混合物搅拌 2 小时。溶液用 2N 盐酸 (100ml) 和二氯甲烷 (200ml) 稀释。有机层用 2N 碳酸钠 (100ml)、水

(100ml)、10%盐水(50ml)洗涤,并经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩得到淡棕色固体,该固体用乙醚($3 \times 50\text{ml}$)洗涤,得到标题化合物(12g),为白色固体, m.p. 162° 。

中间体78

1-(4-苄氧基-苯基)-5-环丙基-1H-四唑

于 0° 在10分钟内,向环丙烷甲酸(4-苄氧基-苯基)-酰胺(15g)和叠氮化钠(3.64g)的乙腈(250ml)溶液中滴加三氟甲烷磺酸酐(9.42ml)。在氮气氛下于室温将反应混合物搅拌16小时。加入10%碳酸氢钠水溶液(80ml),分离有机层。水层再用乙酸乙酯($2 \times 100\text{ml}$)萃取。合并的有机部分经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到棕色油状物。经层析纯化,用乙酸乙酯:异己烷(1:1)作为洗脱剂,得到标题化合物(2.4g),为黄色固体, m.p. 118° 。

中间体79

4-(5-环丙基-四唑-1-基)-苯酚

向10%钨炭催化剂(400mg)的乙醇(10ml)混悬液中加入1-(4-苄氧基-苯基)-5-环丙基-1H-四唑(2.3g)的乙醇(75ml)溶液。混合物在氢气氛下搅拌1小时。滤除催化剂,将溶液真空浓缩,得到标题化合物(1.57g),为淡黄色固体, m.p. 184° 。按类似方法制备下列中间体。

中间体80

4-四唑-2-基-苯基胺

从2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑(7.3g)得到标题化合物,为米色固体(5.4g)。

薄层层析(环己烷/乙酸乙酯(3:1)), R_f 0.65。

中间体81

4 - (5 - 甲基磺酰基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯酚

向 1 - (4 - 羟基苯基) - 1 H - 四唑 - 5 - 硫醇 (10g) 的四氢呋喃 (30ml) 溶液中加入氢氧化钠 (2.06g) 的水 (120ml) 溶液, 随后加入甲基碘 (3.5ml), 并于室温搅拌 5 小时。将混合物倒入盐水 (120ml) 中, 并用乙酸乙酯 (3×60ml) 萃取, 干燥 (Na₂ SO₄) 并蒸发, 得到标题化合物, 为棕色固体 (10.64g)。

薄层层析 (二氯甲烷 / 甲醇 (990 : 10)), R_F = 0.42。

中间体82

3 - 硝基 - 2 - 对甲苯基 - 吡啶

在氮气氛围下, 将搅拌的 2 - 氯 - 3 - 硝基吡啶 (10.6g)、对甲苯基硼酸 (19.69g) 和四 (三苯膦) 钯 (0) (0.16g) 在 2 N 碳酸钠溶液 (100ml) 和二甲氧基乙烷 (100ml) 中的混合物加热回流。64 小时后混合物经冷却, 然后通过 hyflo 过滤, 用另外的二甲氧基乙烷洗脱。滤液经真空蒸发得到油状物, 该油状物再溶于乙醚 (300ml) 中, 并用 5 N 氢氧化钠溶液 (300ml) 洗涤。含水部分用乙醚 (300ml × 2) 进一步萃取。合并的有机萃取液用水 (200ml)、1 N 盐酸 (2×100ml) 和饱和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。所得的结晶状固体与己烷一起研磨, 得到标题化合物, 为黄色结晶状固体 (11.66g)。

薄层层析 (己烷 / 乙酸乙酯 (2 : 1)), R_F 0.52。

按类似方法制备下列中间体。

中间体83

5 - (1 - 乙基 - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛

从 5 - 溴 - 1 - 乙基 - 1 H - 四唑 (620mg) 和 3 - 甲酰 - 4 -

甲氧基-苯基-硼酸 (0.69g) 得到标题化合物 (483mg), 为白色固体。

薄层层析 (乙醚) R_f 0.2。

中间体84

5-(1-环丙基甲基-1H-四唑-5-基)-2-甲氧基-苯甲醛

从5-溴-1-环丙基甲基-1H-四唑与5-溴-2-环丙基-2H-四唑 (1.91g) 和3-甲酰-4-甲氧基-苯基-硼酸 (1.86g) 的混合物得到标题化合物 (657mg), 为黄色固体。

NMR ($CDCl_3$) δ 0.45 (2H,m); 0.70 (2H,m); 1.3 (1H,m); 4.05 (3H,s); 4.3(2H,d); 7.2 (1H,d); 8.0 (1H,m); 8.15 (1H,d); 10.55 (1H,s).

中间体85

顺式-2-对甲苯基-哌啶-3-基胺

于23° 和1个大气压下, 将搅拌的3-硝基-2-对甲苯基-吡啶 (5.0g) 在乙醇 (200ml) 和浓盐酸 (15ml) 中的溶液用氧化铂进行氢化, 直到氢气吸收完全 (约31小时)。混合物经hyflo 过滤, 用水洗涤hyflo 滤垫, 然后将滤液真空蒸发。用异丙醇-水溶液重结晶, 得到淡黄色固体。该固体用2N氢氧化钠溶液处理, 用二氯甲烷 (5 × 200ml) 萃取。合并的有机萃取液经干燥 (Na_2SO_4) 和真空蒸发, 得到标题化合物, 为一橙棕色油状物, 该油状物放置中部分地结晶 (2.20g)。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (100:8:1)), R_f 0.43。

中间体86

(4-苄氧基-苯基)-(1-氯-2,2,2-三氟-亚乙基)-胺

在氮气氛围下, 将以树脂为载体的三苯膦 (3 mmol三苯膦/g 树脂:

58.6g) 和 N-(4-苄氧基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺在四氯化碳(80ml)中的混合物加热回流18小时。冷却混合物,然后过滤,用二氯甲烷(1 l)和乙醚(1 l)洗涤树脂。有机部分经真空浓缩得到标题化合物,为黄色固体(20.7g)。

薄层层析(环己烷/乙酸乙酯(9:1)), R_f 0.81。

中间体87

1-(4-苄氧基-苯基)-5-三氟甲基-1H-四唑

在氮气氛下于70°,向搅拌的含冰乙酸(250ml)的烧瓶中加入(4-苄氧基-苯基)-(1-氯-2,2,2-三氟-亚乙基)-胺(66mmol)。4分钟后加入叠氮化钠(210ml),并继续加热3小时。冷却后将混合物过滤,滤液倒入水(750ml)中,然后用二氯甲烷(500ml×3)萃取。将合并的有机萃取液干燥(Na_2SO_4)和真空蒸发。经FCC纯化,用己烷-乙酸乙酯(19:1)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(14.5g)。

薄层层析(环己烷/乙酸乙酯(19:1)), R_f 0.22。

中间体88

4-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苯酚

于室温和大气压下,用10%钯炭催化剂(6g)将1-(4-苄氧基-苯基)-5-三氟甲基-1H-四唑(45.3mmol)在乙醇(100ml)和四氢呋喃(100ml)中的溶液氢化。2小时后过滤混合物,并蒸发滤液,得到标题化合物(10.4g),为淡黄色固体。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(200:8:1)), R_f 0.3。

中间体89

2-甲氧基-5-四唑-2-基甲基-苯甲醛(A)和2-甲氧基-5-四唑-1-基甲基-苯甲醛(B)

将 5-溴甲基-2-甲氧基-苯甲醛与 5-氯甲基-2-甲氧基-苯甲醛 (0.5g)、四唑 (306mg) 和三乙胺 (608 μ l) 在二氯甲烷 (10ml) 中的混合物于室温搅拌 48 小时。混合物用盐酸 (20ml; 2N) 洗涤, 然后用碳酸钠溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4) 和除去溶剂, 得到粗产物 (373mg)。该产物经柱层析纯化, 用乙醚洗脱, 得到标题化合物 (A) (103mg), 薄层层析 (乙醚) R_f 0.37 和标题化合物 (B) (170mg), 薄层层析 (乙醚) R_f 0.05。

中间体 90

2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑

在氮气氛下, 将 1-氯-4-硝基苯 (20g)、碳酸钾 (23.5g) 和 1H-四唑 (12g) 在二甲基甲酰胺 (60ml) 中的混合物加热至 100° 并保持 24 小时。冷却, 蒸发溶剂, 并将残余物溶于水中, 用二氯甲烷 ($4 \times 100\text{ml}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 得到橙色固体。该固体经 FCC 纯化 (环己烷/乙酸乙酯 (3:1)), 得到标题化合物, 为固体 (6.5g)。

薄层层析 (环己烷/乙酸乙酯 (3:10)), R_f 0.43。

中间体 91

4-四唑-2-基-苯酚

于 5° 向亚硝酸钠 (2.3g) 的水 (8.5ml) 溶液中慢慢地加入 4-四唑-2-基-苯基胺 (5.4g) 在水 (42ml) 和浓硫酸 (10ml) 中的混悬液。所得的绿色溶液在该温度下搅拌约 30 分钟, 用水 (50ml) 和浓硫酸 (67ml) 的混合液处理, 加热至 120° 并保持 1 小时。加入水 (170ml), 将反应混合物冷却, 用盐水 (100ml) 饱和, 用二氯甲烷 ($3 \times 100\text{ml}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 得到标题化合物, 为橙色固体 (1.6g)。

薄层层析（乙酸乙酯/环己烷（1:1））， R_f 0.55。

中间体92

2-羟基-5-四唑-2-基-苯甲醛

向4-四唑-2-基-苯酚（1.6g）的三氟乙酸（40ml）溶液中加入六亚甲基四胺（5.6g），混合物于60°加热24小时。冷却，将溶液倒入硫酸（2N，100ml）中，用乙醚（3×100ml）萃取，干燥（ Na_2SO_4 ）并蒸发。残余物经FCC纯化（二氯甲烷），得到标题化合物，为黄色固体（930mg）。

薄层层析（二氯甲烷）， R_f 0.56。

中间体93

2-甲氧基-5-四唑-2-基-苯甲醛

于室温，向2-羟基-5-四唑-2-基-苯甲醛（930mg）的二甲基甲酰胺（6ml）溶液中加入碳酸钾（1.06g）和甲基碘（0.5ml）。将混合物搅拌2小时，然后蒸发，得到一橙色固体。该固体溶于水（40ml）中，用二氯甲烷（3×30ml）萃取，干燥（ Na_2SO_4 ）并蒸发。残余物经FCC（二氯甲烷）纯化，得到标题化合物，为黄色固体（423mg）。

薄层层析（乙酸乙酯/环己烷（1:1））， R_f 0.44。

中间体94

2-甲氧基-5-（1H-四唑-5-基）-苯甲醛

向3-[1,3]二氧戊环-2-基-4-甲氧基-苄腈（500mg）中加入叠氮化三丁基锡（1.7g），随后再加入二份（2×1.7g）叠氮化三丁基锡。混合物于160°搅拌2小时。冷却后稠密的油状物在2N氢氧化钠溶液（30ml）和乙醚（3×30ml）之间分配。水相用浓盐酸酸化，混合物用乙酸乙酯（3×70ml）萃取。将乙酸乙酯部分干

燥 (MgSO₄) 和浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (530mg)。

(δ , CDCl₃) 4.04 (3H,s), 7.18 (1H,d), 8.43 (1H,dd), 8.57 (1H,d), 10.53 (1H, s).

中间体95

2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯甲醛 (A)
和 2-甲氧基-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲醛 (B)

将碳酸钾 (400mg) 和 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)-苯甲醛 (400mg) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的混合物搅拌0.5小时, 然后加入甲基碘 (0.18ml) 并连续搅拌20小时。加入水 (20ml), 混合物用乙酸乙酯 (3 \times 20ml) 萃取。将有机部分干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩, 得到黄色固体 (370mg)。该固体经FCC纯化, 用石油醚/乙醚 (1:1 \rightarrow 0:1) 洗脱, 得到标题化合物 (B) (320mg), 薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (200:8:1)) R_f 0.62; 标题化合物 (A), 薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (200:8:1)) R_f 0.37。

中间体96

1-环丙基甲基-1H-四唑和 2-环丙基甲基-2H-四唑

将环丙基溴代甲烷 (15g)、四唑 (12g)、三乙胺 (23.8ml) 和 4-二甲氨基吡啶 (25mg) 在二氯甲烷 (500ml) 中的混合物于室温放置过夜。混合物用水 (250ml) 和 2N 碳酸钠水溶液 (2 \times 250ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩, 得到标题化合物, 为约 (1:1) 的混合物 (8.0g)。

中间体97

5-溴-1-环丙基甲基-1H-四唑和 5-溴-2-环丙基-2H-四唑

在氮气氛和回流下, 向 1-环丙基甲基-1H-四唑和 2-环丙

基甲基-2H-四唑(8.0g)的乙酸(50ml)和氯仿(100ml)溶液中滴加溴(21.5g)的氯仿(20ml)溶液。加热18小时后,将混合物冷却和真空蒸发,得到红色油状物。该油状物溶于乙酸乙酯(200ml)中,依次用焦亚硫酸钠水溶液、水(100ml)、饱和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和真空蒸发。与乙醚一起研磨得到标题化合物(1.91g),为灰色固体。

薄层层析(己烷/乙酸乙酯(9:1)), R_f 0.87。

蒸发研磨液得到第二部分标题化合物,为黑色油状物(7.52g)。

中间体98

2-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯甲酸甲酯

向搅拌的2-甲氧基-5-氨基-苯甲酸甲酯(1g)和原甲酸三乙酯(1.38ml)的冰乙酸(8ml)和二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入叠氮化钠(0.54g)。将混合物加热至79-80°, 1 $\frac{1}{4}$ 小时后使溶液冷却(冰-水浴),慢慢地加入亚硝酸钠(0.57g)的水(10ml)溶液。搅拌30分钟后,加入水(40ml)。2小时后将混合物过滤。残余的白色固体用水洗涤,并于25°真空干燥,得到标题化合物(0.83g); m.p. 185-187°。

中间体99

2-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯基甲醇

在氮气氛下,向搅拌和冷却(冰-水浴)的2-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯甲酸甲酯(1g)的四氢呋喃(15ml)混悬液中加入硼氢化锂(196mg)。2分钟后,在1分钟内加入甲醇(288mg)的四氢呋喃(2ml)溶液。移去冷却浴,将混合物搅拌86分钟。该溶液经冷却(冰-水浴)并加入3M盐酸水溶液(1/2~1ml),形成稠密的胶状物。加入水(5ml),随后再加入3M盐酸水溶液(5ml)。

然后加入亚硝酸钠 (325mg) 的水 (1 ml) 溶液。1 $\frac{1}{4}$ 小时后, 加入水 (15ml), 所得的溶液用乙酸乙酯萃取。有机相依次用稀盐酸和水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。蒸发得到黄色固体, 该固体与乙酸乙酯 (约 3 ml) 一起搅拌。过滤得到灰/白色固体, 该固体用乙酸乙酯和石油醚 (bp 60–80°) (1:1) 的混合液洗涤并干燥, 得到标题化合物 (331mg); nmr, δ (d⁶-DMSO), 3.88 (s, 3H), 4.58 (d, 2H, J = ca 8Hz), 5.34 (t, 1H, J = ca 8Hz), 7.20 (d, 1H, J = ca 10Hz), 7.75 (dd, 1H, J = ca 10Hz, J = ca 4Hz), 7.86 (d, 1H, J = ca 4Hz), 10.01 (s, 1H).

中间体100

2-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯甲醛

向搅拌的 2-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯基甲醇 (40mg) 的四氢呋喃 (1 ml) 溶液中加入活化的二氧化锰 (77 mg)。30 分钟后, 将混合物置于油浴上于 70° 加热。再一个 30 分钟后, 加入活化的二氧化锰 (67 mg)。又一个 1 小时后, 将混合物冷却, 然后过滤。蒸发滤液得到标题化合物, 为黄色固体 (33mg);

nmr, δ (d⁶-DMSO), 4.4 (s, 3H), 7.53 (d, 1H, J = ca 10 Hz), 8.12-8.23 (m, 2H), 10.12 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

实施例 1

(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(顺式-2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐

向顺式-2-苯基哌啶-3-基-胺 (1.22mmol) 和 2-甲氧基-5-四唑-1-基-苯甲醛 (1.22mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.70mmol) 和 2 滴冰乙酸。在氮气氛下于室温将混合物搅拌 18 小时。真空蒸发溶剂, 向残余物中加入 2 N 碳酸钠溶液 (20ml), 用乙酸乙酯 (3 \times 50ml) 萃取。有机层用 2 N 盐

酸溶液 (20ml) 处理, 酸性部分用 2 N 碳酸钠溶液碱化, 并用二氯甲烷 (3×100ml) 萃取。将有机萃取液干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到残余物, 该残余物经 FCC 纯化 (二氯甲烷/乙醇/氨水-200:8:1), 得到白色泡沫状物, 该泡沫状物溶于乙醇 (15ml) 中并用 1 M 盐酸的乙醚溶液 (2.5ml) 处理。真空蒸发溶剂, 所得的白色固体与异丙醇一起研磨并过滤, 得到标题化合物 (49%)。

m. p. 242~243°。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (200:8:1)), R_f 0.5。

按类似方法制备下列化合物。

实施例 2

(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐

从 2-甲氧基-5-(四唑-1-基)-苯甲醛 (0.55g) 和 [2S]-苯基-哌啶-[3S]-基-胺 (0.47g) 得到标题化合物, 为白色固体, 产率为 81%。

m. p. 243~244°。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (200:8:1)), R_f 0.5。

实施例 3

[2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)苄基]-(顺式-2-苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐

从 2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛 (1.14mmol) 得到标题化合物, 为白色固体, 产率为 60%。

m. p. 247~248°。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (100:8:1)), R_f 0.55。

实施例 4

[5 - (5 - 乙基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] - (顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

从 5 - (5 - 乙基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛 (1.07mmol) 得到标题化合物, 产率 68%, 为白色固体。

m. p. 245~246°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (200 : 8 : 1)), R_f 0.6。

实施例 5

2 - 甲氧基 - [5 - (5 - 丙基 - 四唑 - 1 - 基) 苄基] - (顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

从 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 丙基 - 四唑 - 1 - 基) 苯甲醛 (260mg) 得到标题化合物, 为白色固体 (343mg)。

m. p. 247~249°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_f 0.47。

实施例 6

[2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - ([2S, 3S] - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

向 [2S] - 苯基 - 哌啶 - [3S] - 基胺 (4.6mmol) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (4.6mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (6.9mmol) 和 5 滴冰乙酸。在氮气氛下于室温将混合物搅拌 18 小时。真空蒸发溶剂, 向残余物中加入 2 N 碳酸钠 (30ml) 溶液, 并用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。有机层用 2 N 盐酸 (50ml) 处理, 酸的部分用 2 N 碳酸钠溶液碱化, 并用二氯甲烷 (3×100ml) 萃取。将有机萃取液干燥 (K_2CO_3), 过滤和浓缩, 得到残余物, 该残余物经 FCC 纯化 (二氯甲烷 / 乙醇 /

氨水-150:8:1), 得到淡黄色油状物, 该油状物溶于乙醇(50ml)中, 并用1 M盐酸的乙醚溶液(10ml)处理。真空蒸发溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体(92%)。

m.p. 244~246°。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(150:8:1)), R_f 0.30。

实施例 7

[2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)苄基]-([2S, 3S] - 2-苄基-哌啶-3-基) - 胺二盐酸盐

在氮气氛下于23°, 将[2S]-苄基-哌啶-[3S]-基胺(1.14mmol)、2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄甲醛(1.2mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(2.37mmol)和乙酸(3滴)在二氯甲烷(25ml)中的混合物搅拌64小时。加入2 N碳酸钠溶液(50ml), 混合物用二氯甲烷(3×25ml)萃取。合并的萃取液用饱和盐水(50ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发。经FCC纯化, 用二氯甲烷/乙醇/氨水(400:10:1~100:10:1)洗脱, 得到无色粘稠的油状物。该油状物溶于甲醇(10ml)中, 并用2 N氯化氢乙醚溶液(~10ml)处理。真空蒸发并与异丙基乙酸酯一起研磨, 得到标题化合物, 为白色固体(210mg)。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(200:10:1)), R_f 0.39

旋光度(浓度0.003g/ml, 水)+50.35°。

按类似方法制备下列化合物。

实施例 8

[5-(5-环丙基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-2S-苄基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从2S-苄基-哌啶-3S-基胺(176mg)和5-(5-环丙基-

四唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲醛(244mg)得到标题化合物(300mg),为淡黄色固体, m. p. 272°。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(120:15:3:2)),
R_F 0.22。

实施例9

[2-甲氧基-5-(5-甲基磺酰基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺(282mg)和2-甲氧基-5-(5-甲基磺酰基-四唑-1-基)苯甲醛(400mg)得到标题化合物,为米色固体(484mg), m. p. 245°。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇/氨水(945:50:5)), R_F=0.3。

实施例10

[2-甲氧基-5-(5-苯基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从2-甲氧基-5-(5-苯基-四唑-1-基)-苯甲醛(0.35g)和2S-苯基-哌啶-3S-基胺(0.218g),得到标题化合物,为白色固体(0.525g), m. p. 248-250°。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(200:8:1)), R_F 0.25。

实施例11

[2-甲氧基-5-(5-甲基亚氨基-4,5-二氢-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺三盐酸盐

从2-甲氧基-5-(5-甲基亚氨基-4,5-二氢-四唑-1-基)-苯甲醛(117mg)和2S-苯基-哌啶-3S-基胺(93mg)得到标题化合物,为白色固体(200mg), m. p. 260-263°(分解)。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(100:8:1)), R_F 0.05。

实施例12

N - (1 - { 4 - 甲氧基 - 3 - [(2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基氨基) - 甲基] - 苯基 } - 1H - 四唑 - 5 - 基) - 乙酰胺二盐酸盐

从 [1 - (3 - 甲酰 - 4 - 甲氧基 - 苯基) - 1 H - 四唑 - 5 - 基] - 乙酰胺 (141mg) 和 2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基胺 (100mg) 得到标题化合物, 为白色固体 (150mg), m.p. 228~230°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_F 0.1。

实施例13

[5 - (5 - 二甲氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] - (2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基) - 胺三盐酸盐

从 5 - (5 - 二甲氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛 (200mg) 和 2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基胺 (150mg) 得到标题化合物, 为白色固体 (307mg), m. p. 266~269° (分解)。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_F 0.21。

实施例14

[5 - (5 - 二乙氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] - (2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基) - 胺三盐酸盐

从 5 - (5 - 二乙氨基 - 四唑 - 1 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛 (0.215g) 和 2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基胺 (0.137g) 得到标题化合物, 为白色粉末 (0.34g), m. p. 229~231°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_F 0.24。

实施例15

1,1,1-三氟 - 3 - (1 - { 4 - 甲氧基 - 3 - [(2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基氨基) - 甲基] - 苯基 } - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 丙 - 2 - 酮二盐酸盐

从2S-苯基-哌啶-3S-基胺(28mg)和2-甲氧基-5-[5-(3,3,3-三氟-2-氧代-丙基)-四唑-1-基]-苯甲醛(50mg)得到标题化合物(30mg),为白色固体, m.p. 284°。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(100:8:1)), R_F 0.32。

实施例16

[5-(5-甲磺酰基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺(125mg)和5-(5-甲磺酰基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲醛(200mg)得到标题化合物,为白色固体(173mg), m.p. 235°。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇/氨水(967:30:3)), R_F 0.12。

实施例17

[3-氟-2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺(313mg)和3-氟-2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛(755mg)得到标题化合物,为白色固体(275mg), m.p. 222°。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇/氨水(967:30:3)), R_F 0.23。

实施例18

顺式(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(2-对甲苯基-哌啶-3-基)-胺二盐酸盐

从顺式-2-对甲苯基-哌啶-3-基胺(0.167g)和2-甲氧基-5-(5-四唑-1-基)-苯甲醛(0.180g)得到标题化合物,为白色固体(237mg), m.p. 152-153°。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(200:8:1)), R_F 0.20。

实施例19

顺式- [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基]
- [2 - 对甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基] - 胺二盐酸盐

从顺式- 2 - 对 - 甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基胺 (300mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (429mg) 得到标题化合物 (145mg), 为淡黄色固体, m. p. 240°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_f 0.35。

实施例20

顺式- [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] -
(2 - 对甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

从顺式- 2 - 对甲苯基 - 哌啶 - 3 - 基胺 (500mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (573mg) 得到标题化合物, 为白色固体 (191mg), m. p. 252 - 3°。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (95 : 4 : 1)), R_f 0.22。

实施例21

顺式- [2 - (3 - 溴 - 苄基) - 哌啶 - 3 - 基] - (2 - 甲氧基 -
5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - 胺二盐酸盐

从顺式- 2 - (3 - 溴 - 苄基) - 哌啶 - 3 - 基胺 (500mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苯甲醛 (403mg) 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (145mg), m. p. 245° 分解。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_f 0.40。

实施例22

顺式- [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] -
[2 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 3 - 基] - 胺二盐酸盐

从顺式- (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 3 - 基胺 (443mg)

[将顺式-2-(4-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基胺二盐酸盐 (677mg) 在二氯甲烷 (50ml) 和比重为0.88氨水 (10ml) 之间分配。分离两相, 水相用二氯甲烷 (2×30ml) 萃取。合并的有机相用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和真空蒸发, 得到游离碱 (443mg)] 和 2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛 (469mg) 得到标题化合物 (115mg), 为白色粉末, m.p. >145° (变暗), >190° 分解。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水, 150:8:1), R_F 0.23。

实施例23

顺式-[2-(3-溴-4-甲基-苯基)-哌啶-3-基]-[2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苄基]-胺二盐酸盐

从 2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苯甲醛 (812mg) 和顺式-2-(3-溴-4-甲基-苯基)-哌啶-3-基胺 (1.03g) 得到标题化合物 (752mg), 为白色粉末, m.p. >220° (分解)。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水, 150:8:1), R_F 0.27。

实施例24

顺式-[2-(3-氯-苯基)-哌啶-3-基]-(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-胺二盐酸盐

从 2-甲氧基-5-四唑-1-基-苯甲醛 (300mg) 和顺式-2-(3-氯-苯基)-哌啶-3-基胺 (423mg) [将顺式-2-(3-氯-苯基)-哌啶-3-基胺二盐酸盐 (360mg) 在二氯甲烷 (30ml) 和比重为0.88氨水 (10ml) 之间分配。分离两相, 水相用二氯甲烷 (2×20ml) 洗涤。合并的有机部分用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和真空蒸发, 得到游离碱 (260mg)]

得到标题化合物 (279mg), 为白色粉末, m. p. >218变暗, >245° 分解。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水, 150:8:1), R_f 0.24。

实施例25

[2S-(4-氟-苯基)-哌啶-3S-基]-[2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-胺二盐酸盐

从2S-(4-氟-苯基)-哌啶-3S-基胺 (300mg) 和 2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄甲醛 (418mg), 得到标题化合物 (450mg), 为淡黄色固体, m.p. 274°。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (100:8:1), R_f 0.57。

实施例26

顺式-[2-(3-氟-苯基)-哌啶-3-基]-[2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-胺二盐酸盐

从顺式-2-(3-氟-苯基)-哌啶-3-基胺 (361mg) 和 2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄甲醛 (506mg), 得到标题化合物 (140mg), 为淡黄色固体, m.p. 239°。

薄层层析 (二氯甲烷/乙醇/氨水 (100:8:1), R_f 0.51。

实施例27

顺式-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-哌啶-3-基]-[2-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)-苄基]胺, 二盐酸盐

从顺式-2-(3-氟-4-甲基苯基)-3-哌啶胺 (0.407g) 和 2-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)-苄甲醛 (0.452g) 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (0.603g): δ (D₂O) 2.00-2.40 (m, 3H), 2.28(s, 3H), 2.43-2.58(m, 1H), 2.60(s, 3H), 3.27-3.40(m, 1H), 3.60-3.74(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.00-4.08

(m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 4.48 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 4.95 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$), 6.93 - 7.09 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.36 - 7.47 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H, $J =$

8.5 和 2Hz)。微量分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.11\text{H}_2\text{O}$, 计算值: C, 54.44; H, 6.07; N, 17.31; Cl, 14.61; H_2O , 0.4%。测定值: C, 53.98; H, 5.98; N, 17.05; Cl, 14.6; H_2O , 0.4%。

实施例28

顺式 - [2 - (3 - 氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺, 二盐酸盐

从顺式 - 2 - (3 - 氟苯基) - 3 - 哌啶胺 (0.390g) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (0.46g) 得到游离碱 (0.6g), 该游离碱的一部分 (0.376g) 用氯化氢处理, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.409g)。 δ (D_2O) 2.05 - 2.4 (m, 3H), 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.28 - 3.41 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 13\text{Hz}$), 4.45 (d, 1H, $J = 13\text{Hz}$), 5.01 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.07 - 7.26 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, $J = 8$ 和 2Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.52 - 7.60 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 9$ 和 2.5Hz)。微量分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$, 计算值: C, 53.52; H, 5.82; N, 17.83; Cl, 15.05; H_2O , 0.4%。测定值: C, 53.53; H, 5.72; N, 17.85; Cl, 14.9; H_2O , 0.4%。

实施例29

(2S, 3S) - [2 - (4 - 氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - (2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基) - 胺, 二盐酸盐

从 2S - (4 - 氟 - 苯基) - 哌啶 - 3S - 基胺 - 2R, 3R - 双 - (4 - 甲基 - 苄氧基) 琥珀酸盐 (2.14g) [将其溶于氨水 (25ml 浓氨水于 25ml H_2O 中) 中, 并用氯仿萃取 (3 \times 40ml), 得到游离碱, 为澄

清液体 (0.642g)] 和 2-甲氧基-5-四唑-1-基-苯甲醛 (710mg) 得到标题化合物, 为白色粉末状固体 (603.6mg)。 δ (D_2O) 2.05-2.37 (m, 3H), 2.45-2.59 (m, 1H) 3.26-3.49 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.17 and 4.41 (2d, 2H, $J = 12.5\text{Hz}$ for both), 4.98 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.22 (q, 3H, $J = 8\text{Hz}$), 7.39 (dd, 2H, $J = 7.5$ and 5Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.85 (dd, 1H, $J = 8$ and 2Hz). 微量分析 $C_{20}H_{23}FN_6O \cdot 0.2HCl \cdot 0.03H_2O$, 计算值 C, 52.14; H, 5.60; N, 18.24; H_2O , 1.2%. 测定值 C, 51.95; H, 5.46; N, 18.09; H_2O , 1.2%.

实施例30

顺式-2-(4-氟苯基)-哌啶-3-基-[2-甲氧基-5-(甲基四唑-1-基)-苄基]-胺, 二盐酸盐

从顺式-2-(4-氟苯基)-3-哌啶胺 (96mg) 和 2-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)-苯甲醛 (113mg) 得到标题化合物 (34mg)。

δ (D_2O) 2.03 - 2.35 (m, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 3.60 - 3.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.94 - 4.03 (m, 1H), 4.13 and 4.39 (2d, 2H, $J = 13\text{Hz}$ for both), 4.98 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 7.27 (t, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.36 - 7.46 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, $J = 8.5$ and 2.5Hz). 微量分析. For $C_{21}H_{25}FN_6O \cdot 0.2HCl \cdot 0.7 H_2O$, 计算值 C, 52.33; H, 5.94; N, 17.44; H_2O , 2.6%. 测定值 C, 52.14; H, 5.94; N, 17.28; H_2O , 2.6%.

实施例31

顺式-[2-(3,4-二氟苯基)-哌啶-3-基]-[2-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)-苄基]-胺, 二盐酸盐

从顺式-2-(3,4-二氟苯基)-3-哌啶胺 (1.49g) 和 2-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)-苯甲醛 (218mg) 得到还原性胺化产物 (187mg), 该产物的一部分 (120mg) 用浓盐酸 (3滴) 处理, 得到标题化合物 (64mg)。 δ (D_2O) 2.03-2.36

(m, 3H), 2.42 - 2.56 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.26 - 3.40 (m, 1H), 3.62 - 3.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 - 4.06 (m, 1H), 4.15 and 4.42 (2d, 2H, $J = 13.5\text{Hz}$ for both), 4.98 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.18 - 7.52 (m, 5H), 7.68 (dd, 1H, $J = 9.0$ and 2.5Hz).
微量分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl}$, 计算值 C, 51.75; H, 5.38; N, 17.25%.
测定值 C, 51.74; H, 5.17; N, 17.31%.

实施例32

顺式 - [2 - (3, 4 - 二氟苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基 - 苄基] - 胺, 二盐酸盐

从顺式-2-(3,4-二氟苯基)-3-哌啶胺(356mg)和2-甲氧基-5-四唑-1-基-苯甲醛(360mg)得到标题化合物(529mg)。 δ (D_2O)
2.05-2.38 (m, 3H), 2.42-2.59 (m, 1H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.62-3.95 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.16 and 4.41 (2d, 2H, $J = 13\text{Hz}$ for both), 4.95 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 7.13-7.30 (m, 3H), 7.41 (q; 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.86 (dd, 1H, $J = 8$ and 2Hz), 9.59 (s, 1H). 微量分析. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$, 计算值 C, 49.99; H, 5.20; N, 17.49; H_2O , 1.5%. 测定值 C, 49.89; H, 5.03; N, 17.38; H_2O , 1.5%.

实施例33

顺式 - [2 - (3, 4 - 二氟 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - 胺二盐酸盐

从顺式 - 2 - (3, 4 - 二氟 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基胺 (93mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苯甲醛 (120mg) 得到标题化合物 (46mg), 为白色固体, m. p. 266° 。
薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (100 : 8 : 1)), R_f 0.42。

实施例34

顺式 - [2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 四唑 - 1 - 基) - 苄基] - [2 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 哌啶 - 3 - 基] - 胺, 二盐酸盐

向搅拌的顺式-5-[2-甲氧基-5-(5-甲基-四唑-1-基)-苄基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮 (193.8mg) 的无水四氢呋喃 (10ml) 中加入甲硼烷 (1 M 四氢呋喃溶液, 2.53ml)。在氮气氛下于室温将混合物搅拌 70 小时, 用饱和碳酸钠水溶液终止反应, 用乙酸乙酯萃取并干燥 (MgSO_4)。除去溶剂得到残余物, 该残余物用三氟乙酸 (1 ml) 的甲醇 (25ml) 溶液处理, 并于蒸汽浴中加热 30 分钟。经蒸发得到三氟乙酸盐, 将该三氟乙酸盐在碳酸钠水溶液 (2 M, 50ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 之间分配。分离有机溶液, 再用碳酸钠水溶液 (2 M, $2 \times 50\text{ml}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 得到粗产物 (199mg), 该产物经 FCC 纯化, 用 5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到还原性产物 (115.8mg)。该还原性产物 (107.3mg) 溶于二噁烷 (0.7ml) 和乙酸乙酯 (0.3ml) 的混合液中, 加入浓盐酸 (0.26ml)。形成白色沉淀物, 该沉淀物经过滤分离, 用乙醚洗涤并干燥 (98.5mg)。该盐酸盐溶于甲醇 (5 ml) 和水 (0.6ml) 的混合液中, 加入丙酮 (20ml)。逐渐地形成固体, 将该固体过滤, 于 $40-45^\circ$ 真空干燥, 得到标题化合物, 为乳白色固体 (43.9mg)。

δ (D_2O) 2.08 - 2.42 (m, 3H), 2.46 - 2.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.28 - 3.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.82 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.44 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.07 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 7.09 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.49 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.64 (dd, 1H, $J = 9$ and 2Hz) 7.81 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$). 质谱 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, m/z 447 (MH^+).

按类似方法制备下列化合物。

实施例 35

顺式-(2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-[2-(4-三

氟甲基-苯基)-哌啶-3-基]-胺, 二盐酸盐。

从顺式-5-(2-甲氧基-5-四唑-1-基)-苄基氨基-6-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-2-酮(273.1mg)和甲硼烷(1M 四氢呋喃溶液, 3.7ml)得到标题化合物(98.8mg)。

δ (D_2O) 2.05-2.60(m, 4H), 3.27-3.44(m, 1H), 3.67-3.83(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.08-4.21(m, 2H), 4.44(d, 1H, $J = 13\text{Hz}$), 5.05(d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.66(d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.78(d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.83(dd, 1H, $J = 8.5$ and 2Hz), 9.59(s, 1H). 质谱 $C_{21}H_{23}F_3N_6O$, m/z 433 (MH^+).

实施例36

[5-(5-氨基-四唑-1-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺三盐酸盐

向[4-甲氧基-3-(2S-苯基-哌啶-3S-基氨基-甲基)-苄基]氨基氟二盐酸盐(0.08g)的游离碱于二甲基甲酰胺(1ml)的溶液中加入叠氮化钠(0.13g)和氯化铵(0.16g), 在氮气氛下将混合物加热至 100° 并保持18小时。冷却混合物并加入盐水(10ml)。溶液用二氯甲烷($3 \times 10\text{ml}$)萃取, 将有机层合并, 干燥(Na_2SO_4)和真空蒸发。残余物经柱层析纯化, 用二氯甲烷:乙醇:氨水(200:8:1)洗脱。分离出的产物溶于二氯甲烷(5ml)中, 并用盐酸处理(1ml 1M 乙醚溶液), 得到白色沉淀物。蒸除溶剂得到标题化合物(0.048g), m.p. $228-230^\circ$ 。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(100:8:1)), R_f 0.1。

实施例37

(2-乙氧基-5-四唑-1-基-苄基)-([2S, 3S]-2-苯基哌啶-3-基)胺二盐酸盐

向 [2S] - 苯基 - 哌啶 - [3S] - 基胺 (1.9mmol) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液中加入乙酸 (2.7mmol) 。 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.7mmol) , 混合物搅拌 2 小时并除去溶剂。残余物在乙酸乙酯 (50 ml) 和 2 N 碳酸钠溶液之间分配。含水部分用乙酸乙酯 (2 × 50ml) 再萃取, 将合并的有机部分干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩成树脂状物, 该树脂状物溶于热乙醇 (10 ml) 中, 用浓盐酸处理。得到结晶并干燥, 得到标题化合物 (0.68g) , 为白色结晶状固体。

δ (D_2O) 1.32 (3H, t, $J=9\text{Hz}$), 2.15 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$) 9.58 (1H, s)

测定值: C, 55.51%; H, 6.14%; N, 18.41%; Cl, 15.6%。

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 计算值: C, 55.88%; H, 6.25%; N, 18.26%; Cl, 15.7%。

按类似方法制备下列化合物。

实施例 38

(2 - 异丙氧基 - 5 - 四唑 - 1 - 基苄基) - ([2S, 3S] - 2 - 苯基哌啶 - 3 - 基) 胺二盐酸盐

从 2 - 异丙基 - 5 - 四唑 - 1 - 基苯甲醛 (1.29mmol) 得到标题化合物 (0.44g) , 为白色结晶状固体。

δ (D_2O) 1.30 (6H, m), 2.14 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4.63 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.19 (3H, m), 7.39 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 9.58 (1H, s).

测定值: C, 55.13%; H, 6.64%; N, 17.47%; Cl, 14.8%。

$C_{22}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ 计算值: C, 55.07%; H, 6.64%;
N, 17.51%; Cl, 14.8%。

实施例39

(2-甲氧基-5-四唑-2-基-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从[2S]-苯基-哌啶-[3S]-基胺(173mg)和2-甲氧基-5-四唑-2-基苯甲醛(200mg)得到标题化合物, 为白色固体(285mg), m. p. 222°。

薄层层析(二氯甲烷/甲醇/氨水(945:50:5)), R_f 0.3。

实施例40

(2-甲氧基-5-四唑-1-基甲基-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从2S-苯基-哌啶-3S-基胺(134mg)和2-甲氧基-5-四唑-1-基甲基-苯甲醛(165mg)得到标题化合物, 为白色固体(235mg)。

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(100:8:1)), R_f 0.29。

$[\alpha]_D = +53.13^\circ$ ($c = 0.002g/ml$, H_2O)。

实施例41

(2-甲氧基-5-四唑-2-基甲基-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从2S-苯基-哌啶-3S-基胺(81mg)和2-甲氧基-5-四唑-2-基甲基-苯甲醛(100mg)得到标题化合物, 为白色固体(122mg),

薄层层析(二氯甲烷/乙醇/氨水(100:8:1)), R_f 0.36。

ν_{max} (KBr) 3412, 2927, 1561, 1510, 1455, 1259, 1029 cm^{-1} 。

实施例42

[2 - 甲氧基 - 5 - (1 - 甲基 - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 苄基] -
(顺式 - 2 - 苯基哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

从 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基胺 (81mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (1 - 甲基 - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 苯甲醛 (100mg) 得到标题化合物 (50mg) 。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (200 : 8 : 1)) , R_f 0.06。

(δ , $CDCl_3$) 1.45 (1H,dq), 1.59(1H,tt), 1.69 (2H, brs), 1.87 (1H, tt), 2.14(1H,brd), 2.73-2.87 (2H, td and q), 3.26(1H, ddd), 3.53, 3.73 (2H,AB), 3.62 (3H,s), 3.89 (1H,d), 4.0 (3H,s) 6.84 (1H,d), 7.12-7.31(6H,m), 7.56 (1H,dd)

实施例43

[2 - 甲氧基 - 5 - (2 - 甲基 - 2 H - 四唑 - 5 - 基) - 苄基] -
(顺式 - 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基) - 胺二盐酸盐

从 2 - 苯基 - 哌啶 - 3 - 基胺 (240mg) 和 2 - 甲氧基 - 5 - (2 - 甲基 - 2 H - 四唑 - 5 - 基) - 苯甲醛 (300mg) 得到标题化合物 (370mg) 。

薄层层析 (二氯甲烷 / 乙醇 / 氨水 (200 : 8 : 1)) , R_f 0.10。

(δ , $CDCl_3$) 1.41 (1H,dq), 1.61 (1H,tt), 1.91 (1H, tt), 1.69 (2H,brs), 2.16 (1H, brd), 2.8 (1H, td), 2.84 (1H,q), 3.28 (1H, ddd), 3.44, 3.75 (2H, AB), 3.47 (3H,s), 3.88 (1H,d), 4.39 (3H,s), 6.75 (1H,d), 7.16-7.33 (5H,m), 7.81 (1H,d), 7.94 (1H,dd).

实施例44

[5 - (1 - 乙基 - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苄基] -
(2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基) - 胺二盐酸盐

从 5 - (1 - 乙基 - 1 H - 四唑 - 5 - 基) - 2 - 甲氧基 - 苯甲醛 (430mg) 和 2S - 苯基 - 哌啶 - 3S - 基胺 (326mg) 得到标题化合物

(434mg)，为白色固体，m.p. 273-4°。

薄层层析（二氯甲烷/乙醇/氨水（100:8:1））， R_f 0.43。

实施例45

[5-(1-环丙基甲基-1H-四唑-5-基)-2-甲氧基-苄基]-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺二盐酸盐

从5-(1-环丙基甲基-1H-四唑-5-基)-2-甲氧基-苄甲醛(300mg)和2S-苯基-哌啶-3S-基胺(204mg)得到标题化合物(320mg)，为黄色固体，m.p. 250~252°。

薄层层析（二氯甲烷/乙醇/氨水（94:5:1））， R_f 0.34。

药学实施例

实施例A

无菌配方

	mg/ml
实施例2化合物（二盐酸盐）	0.3mg
氯化钠USP	6.0mg
乙酸钠USP	2.6mg
乙酸	1.1mg
注射用水USP	加至 1ml

将各成分溶于部分注射用水中，使溶液达到最终体积，结果得到0.25mg/ml实施例2化合物（以游离碱计）。

将该溶液封装以便注射用，例如分装在安瓿、管形瓶或注射器中并封口。安瓿、管形瓶或注射器可以进行无菌分装，和/或最终地灭菌，例如于121°C加压灭菌。

以同样的方式可以配制含有6mg实施例2化合物（二盐酸盐）的另一无菌的配方，以便提供5mg/ml实施例2化合物（以游离碱计）。

口服给药的片剂

片剂可以用一般的方法例如直接压片法或湿颗粒法制得。

应用一般的方法，用合适的薄膜形成材料如Opadry White (YS-1-7027型)，可以将片剂包衣。另外，片剂可以包糖衣。

实施例 B 直接压片法

	mg / 片
实施例化合物 2 (二盐酸盐)	0.6 mg
硬脂酸镁	0.75mg
Avicel pH 102	加至 150.00mg

将实施例 2 化合物 (二盐酸盐) 通过 30 目筛，与 Avicel PH 102 和硬脂酸镁混合。应用装有 9 / 32" 直径冲头的合适压片机将得到的混合物压制成片剂，得到每片含 0.5mg 实施例 2 化合物 (以游离碱计) 的片剂。

按同样方式，可以制得例如每片含有 2.4、6.0 或 12.0mg 实施例 2 化合物 (二盐酸盐) 的片剂，结果得到每片含 2、5 和 10mg 实施例 2 化合物 (以游离碱计) 的片剂。

实施例 C 湿颗粒法

可以应用实施例 B 中所述的配方。将实施例 2 化合物 (二盐酸盐) 溶于合适体积的制颗粒溶液 (纯化水或 10% PVP K29 / 32 的水溶液) 中。干燥之后，颗粒过筛，例如通过 20 目筛，与硬脂酸镁混合。然后按实施例 B 所述的方法压制成片剂。

可以按实施例 B 同样的方法制备如实施例 B 所述各种含量的片剂。

实施例 D 栓剂

实施例 2 化合物 (二盐酸盐)	10.0mg
Witepsol W32, 硬脂肪	加至 2000.0mg

在高速混合器中，于约 36℃，将微粒化的药物加到部分熔融的 Witepsol W32 中混合约 15 分钟。将该均匀的泥浆状物于约 36℃ 加到其余部分熔融的 Witepsol W32 中并混合，直至达到满意的分散体。将 2000mg 组合物装填到模具中，得到每粒含 10mg 实施例 2 化合物（二盐酸盐）的栓剂。

实施例 E 胶囊剂

	mg / 每粒胶囊
实施例 2 化合物（二盐酸盐）	12.0 mg
聚乙二醇	92.89mg
丙二醇	加至 200 mg

将聚乙二醇和丙二醇混合，必要时可加热。搅拌，直至均匀。加入微粒化的实施例 2 化合物（二盐酸盐）到混合物中。混合至均匀。装入合适的明胶材料中，得到含有 200mg 组合物的软明胶胶囊，得到每粒胶囊含有 10mg 实施例 2 化合物（以游离碱计）的胶囊剂。

按同样方式，可以制得例如每粒含有 0.5、2.0 和 5.0mg 实施例 2 化合物（以游离碱计）的胶囊剂。

实施例 F 口服糖浆剂

	mg / ml
实施例 2 化合物（二盐酸盐）	6.0 mg
蔗糖	200 mg
对羟基苯甲酸甲酯	1.2 mg
对羟基苯甲酸丙酯	0.15mg
芳香剂	1.5 mg
柠檬酸	0.1 mg
纯化水	加至 1ml

溶解上述苯甲酸酯于少量加热至约 90 °C 的水中。加入该苯甲酸酯溶液到大部分其余的水中并混合。加入并溶解其余的成分。用纯化水加至最终体积并混合直至均匀。将该组合物装入容器如单位剂量杯或多倍剂量的瓶中，得到每毫升含 5 mg 实施例 2 化合物（以游离碱计）的口服糖浆剂。

实施例 G 经皮给药系统

实施例 2 化合物（二盐酸盐）	5 %（式（I）化合物）
硅油	90 %
胶态二氧化硅	5 %

将硅油与药物混合在一起并加入胶态二氧化硅，以增加粘滞性。然后将该物质按剂量装入下述加热封口聚合的层压制件中二聚酯释放衬，由硅氧烷或丙烯聚合物组成的皮肤接触粘连材料，聚烯烃（例如聚乙烯或聚乙酸乙烯酯）或聚氨基甲酸乙酯的控制膜，以及聚酯多胺化的不渗透的背衬膜。

实施例 H 冷冻干燥产品

实施例 2 化合物（二盐酸盐）	6.0mg
甘露糖醇	50.0mg
乙酸盐缓冲液	8.2mg
注射用水	加至 1ml

将上述成分溶于部分注射用水中。使上述配方达到最终体积并进行混合，直至均匀。通过无菌过滤器过滤并装到玻璃的管形瓶内。冷冻干燥并封口。在应用之前用合适的溶剂进行配制。

实施例 I 硬明胶胶囊

实施例 2 化合物（二盐酸盐）	12.00mg
乳糖	80.00mg

硬脂酸镁

0.75mg

Avicel pH 102

加至 150.00mg

将实施例 2 化合物（二盐酸盐）通过 30 目筛并与乳糖、Avicel pH 102 和硬脂酸镁混合。用合适的胶囊机将混合物分装到硬明胶胶囊中，得到每粒含 10mg 实施例 2 化合物（以游离碱计）的硬胶囊剂。

按同样方法，可以得到每粒含 0.5、2 和 5 mg 实施例 2 化合物（以游离碱计）的胶囊剂。

生物资料

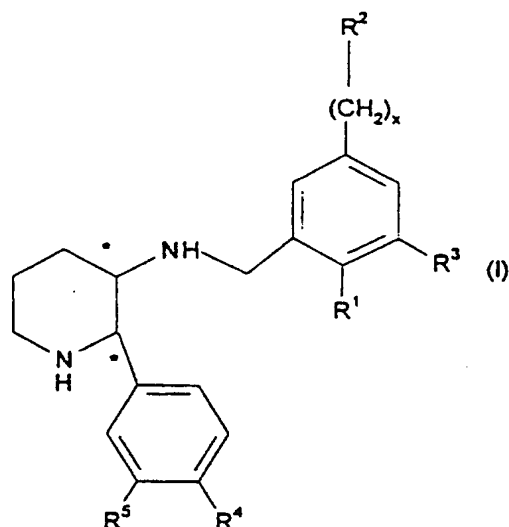
如以上所述，本发明化合物具有抑制放射线引起的白鼬的呕吐作用。更具体地说，在照射之前 1.5 小时给予实施例 2 化合物（2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基）-（[2S, 3S]-2-苯基-哌啶-3-基）-胺二盐酸盐，剂量为 0.1mg/kg S.C.，可以抑制放射线引起的白鼬的呕吐。在照射前 1.5 小时给予实施例 7 化合物 [2-甲氧基-5-（5-三氟甲基-四唑-1-基）-苄基]-（[2S, 3S]-2-苯基-哌啶-3-基）-胺二盐酸盐，剂量为 0.03mg/kg S.C.，可以抑制放射线引起的白鼬的呕吐。

在上述体内试验中，没有观察到由于服用本发明化合物而引起的明显不良反应或毒副作用。

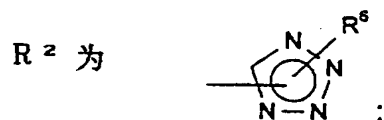
权利要求书

按照条约第 19 条的修改

1. 式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物,



其中 R^1 为 C_{1-4} 烷氧基;



R^3 为氢或卤原子;

R^4 和 R^5 各自独立地代表氢或卤原子, 或代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基;

R^6 为氢原子、 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_m$ 环丙基、 $-S(O)_n C_{1-4}$ 烷基、苯基、 $NR^7 R^8$ 、 $CH_2 C(O) CF_3$ 或三氟甲基;

R^7 和 R^8 各自独立地代表氢原子或 C_{1-4} 烷基或酰基;

X代表零或1；

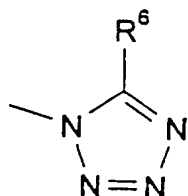
n代表零、1或2；

m代表零或1。

2. 权利要求1所述化合物，

其中R¹为C₁₋₄烷氧基、

R²为



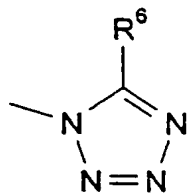
R⁶为氢原子、C₁₋₄烷基、环丙基或三氟甲基，

X为零，并且

R³、R⁴和R⁵各自为氢原子。

3. 权利要求1或2所述化合物，其中R¹为甲氧基。

4. 权利要求1-3中任何一项所述的化合物，其中R²为



5. 权利要求1-4中任何一项所述的化合物，其中R³为氢。

6. 权利要求1-5中任何一项所述的化合物，其中R⁴和R⁵各自为氢原子。

7. 权利要求1-6中任何一项所述的化合物，其中R⁶为氢、C₁₋₄烷基或三氟甲基。

8. 权利要求 1 - 7 中任何一项所述的化合物, 其中 X 为零。

9. (2-甲氧基-5-四唑-1-基-苄基)-(2S-苯基-哌啶-3S-基)-胺或其药学上适用的盐或其溶剂化物。

10. [2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-四唑-1-基)-苄基]-(2S-苯基哌啶-3S-基)-胺或其药学上适用的盐或其溶剂化物。

11. 权利要求 9 或 10 所述化合物为二盐酸盐形式。

12. 权利要求 1 - 11 中任何一项所述化合物可用于治疗。

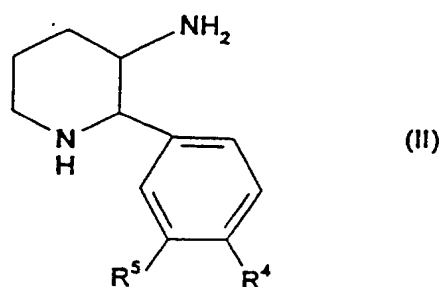
13. 含有权利要求 1 - 11 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物以及药学上适用载体构成的药用组合物。

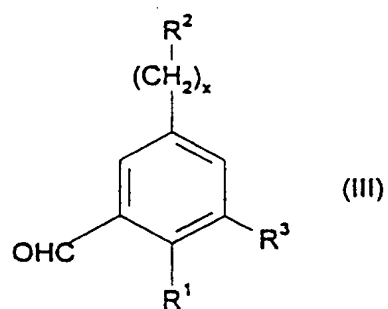
14. 治疗哺乳动物中由速激肽(包括 P 物质和其他神经激肽)中介的疾病的方法, 该方法包括服用有效剂量的权利要求 1 - 11 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物。

15. 应用权利要求 1 - 11 中任何一项所述化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物制备药物, 用于治疗由速激肽(包括 P 物质和其他神经激肽)中介的疾病。

16. 制备权利要求 1 所述式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或其溶剂化物的方法, 该方法包括:

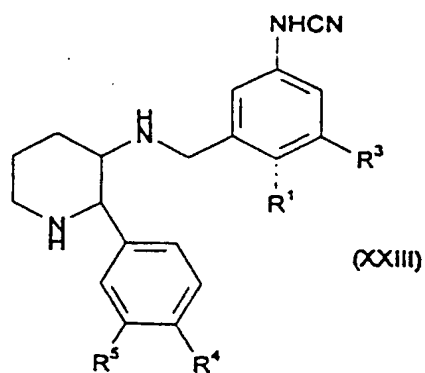
(A) 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应, 接着进行还原,





或者

(B) 制备其中 R^2 为前面定义的基团 (A), X 为零, R^a 为 $-NH_2$ 的式 (I) 化合物方法使式 (XXIII) 化合物与氯化铵和叠氮化钠反应,



或者

(C) 还原式 (XXIV) 化合物

